

canarias pediátrica

Revista de las Sociedades Canarias de Pediatría

vol. 47, nº3

septiembre - diciembre 2023



50º

Reunión Conjunta de las

SOCIEDADES CANARIAS de **PEDIATRÍA**

30 Junio - 01 Julio 2023 • **HOTEL R2 RIO CALMA EN FUERTEVENTURA**





vol. 47, nº3
septiembre - diciembre 2023



Diseño y maquetación:

Ángel Gobierno Hernández
angelgobierno@linealcreativos.com

Depósito Legal M:

17466/1968

ISSN:

1131-6128

ISSN electrónico:

2659-6318

Proceso de revisión por pares. Para la aprobación de las publicaciones, los trabajos son sometidos a la consideración del Comité de Redacción y de evaluadores externos

Política de acceso abierto. Esta revista provee acceso abierto inmediato a su contenido

Frecuencia de publicación:

Canarias Pediátrica es una revista cuatrimestral. Los nuevos números estarán disponibles en línea los días 1 de enero, 1 de mayo y 1 de septiembre de cada año

Canarias Pediátrica está indexada en:

Redib: https://redib.org/Record/oai_revista261-canarias-pedi%C3%A1trica

Dialnet : <https://dialnet.unirioja.es/servlet/revista?codigo=8174>

Lugar de edición:

Santa Cruz de Tenerife

Entidad editora:

Sociedad Canaria de Pediatría de Santa Cruz de Tenerife

258 **Directorio****Editoriales**

- 260 - **Nuevos proyectos, nuevos horizontes**
Macarena González Cruz
- 262 - **Evocación de la 50ª Reunión Anual Conjunta de las Sociedades Canarias de Pediatría.**
Luis Peña Quintana

Artículos originales

- 264 - **Tumores del sistema nervioso central en la edad pediátrica. Revisión de la casuística.**
Ariana Celeste Seco Pozo, Andrea Mederos Rodríguez, Mónica García Fariña, Macarena González Cruz, Ana Belén Caparrós Nieto, Beatriz Palenzuela Afonso, Mario García Conde, Pablo Febles García
- 274 - **Narcolepsia pediátrica. A propósito de un caso.**
Carmen Norma Mata Perera, Acoraida Bolaños Alzola, Fátima Aitoutouhen Infante, Laura Toledo Bravo de Laguna, José Carlos Cabrera López, Luis Peña Quintana
- 279 - **Antecedentes familiares de litiasis en tres tipos de malformaciones renales.**
Víctor M. García Nieto, Matilde Gil Villena, Teresa Moraleda Mesa, Patricia Tejera Carreño, Pedro Arango Sancho, María Isabel Luis Yanes, María Dolores Rodrigo Jiménez, Margarita Monge Zamorano

Artículos de revisión

- 294 - **Medicina de precisión.**
Eduardo Salido
- 299 - **Trasplante de órganos sólidos y donación. Conceptos generales para la consulta del pediatra.**
Margarita Monge Zamorano, M^a Isabel Luis Yanes, Matilde Gil Villena, M^a José Hernández González, Víctor M. García Nieto

Humanidades en pediatría

- 312 - **Epónimos en medicina pediátrica (28) ¿Quiénes fueron Hurler, Pfaundler y Scheie?**
Miguel Ángel Zafra Anta, Almudena Castelló Mustienes, Lucía San Martín Rodríguez, Víctor M. García Nieto
- 322 - **Las publicaciones de nuestros autores hace 30 años (1993). Actividades de la Sociedad.**
Víctor M. García Nieto

Noticias

- 324 - **Acto de apertura del nuevo Curso de la Sociedad Canaria de Pediatría de Santa Cruz de Tenerife.**
Margarita Monge Zamorano
- 329 - **In memoriam. José Sánchez Artilles.**
Jesús Quintana
- 330 - **In memoriam. Manuel Herrera.**
Víctor M. García Nieto
- 331 - **In memoriam. José Pérez González.**
Arturo Méndez Pérez

332 **Errata**333 **Normas de publicación**

canariaspediátrica

BOLETÍN DE LA SOCIEDAD CANARIA DE PEDIATRÍA
Fundado en 1967 (Dr. Manuel Herrera Hernández)

DIRECTOR

Víctor M. García Nieto

Servicio de Pediatría Hospital Universitario Ntra Sra de Candelaria (Tenerife)

SECRETARÍA DE REDACCIÓN

Margarita Monge Zamorano · mongemargarita@gmail.com

Pediatra del CS Tacoronte (Tenerife)

Manuel Gresa Muñoz · mgresa@ono.com

Servicio Pediatría. Hospital Universitario Materno-Infantil de Las Palmas (Gran Canaria)

DIRECCIÓN-ADMINISTRACIÓN

C/. Horacio Nelson, 17 38005 Santa Cruz de Tenerife

C/. León y Castillo, 46 35003 Las Palmas de Gran Canaria

CONSEJO DE REDACCIÓN

Honorio Armas Ramos

Servicio Pediatría Hospital Universitario de Canarias (Tenerife)

Elisa Barrios González

Pediatra del CS Playa de San Juan (Tenerife)

Gonzalo Cabrera Roca

Servicio Pediatría Hospital Materno-Infantil de Las Palmas (Gran Canaria)

Eva Civantos Fuente

Pediatra del CS Barranco Grande (Tenerife)

Rosa Gloria Suarez Lopez de Vergara

Dirección General de Salud Pública (Tenerife)

Jorge Gómez Sirvent

Servicio de Pediatría Hospital Universitario Ntra Sra de Candelaria (Tenerife)

Raimundo Beltrá Picó

Cirujano Pediátrico. Hospital Universitario Materno-Infantil de Las Palmas (Gran Canaria)

Santiago López Mendoza

Servicio de Pediatría Hospital Universitario Ntra Sra de Candelaria (Tenerife)

Abián Montesdeoca Melián

Pediatra del CS Guanarteme (Gran Canaria)

Luis Ortigosa del Castillo

Presidente de la Sociedad Canaria de Pediatría de Santa Cruz de Tenerife

Luis Peña Quintana

Servicio Pediatría. Hospital Universitario Materno-Infantil de Las Palmas (Gran Canaria)

Víctor Pérez Candela

Servicio de Radiología Pediatría Hospitales San Roque (Gran Canaria)

María del Valle Velasco Gonzalez

Servicio Pediatría Hospital Universitario de Canarias (Tenerife)

Ana María Bello Naranjo

Servicio de Pediatría del Hospital Materno-Infantil de Las Palmas

María Falcón Rodríguez

Servicio de Pediatría del Hospital Materno-Infantil de Las Palmas

COMITÉ EDITORIAL HONORÍFICO

Honorio Armas Ramos

Pedro Cabrera Suárez

José Calvo Rosales

Eduardo Doménech Martínez

Concepción Gago García

Manuel Herrera Hernández

Juan Pedro López Samblás

Manuel Martín Suárez

Manuel Moya Benavent

José Pérez González

Jesus Quintana Álvarez

José Sánchez Artilles

Rosa Gloria Suárez López de Vergara

Raúl Trujillo Armas

Amado Zurita Molina

Sociedad Canaria de Pediatría Santa Cruz de Tenerife

Página web: <https://scptfe.com/>

Responsable de la página web: Producción Gráfica Sofprint Canarias S.L.

Sociedad Canaria de Pediatría Las Palmas

Página web: <https://www.pediatraslaspalmas.com/>

Responsable de la página web: Aitor Perdomo

SOCIEDAD CANARIA DE PEDIATRÍA

Ex Presidentes:

Sociedad de Santa Cruz de Tenerife

Diego Guigou y Costa
Raul Trujillo Armas
Manuel Moya Benavent
Juan Pedro López Samblás
Eduardo Machado Codesido
Amado Zurita Molina
Eduardo Doménech Martínez
Víctor Manuel García Nieto
Honorio Armas Ramos
Rosa Gloria Suárez López de Vergara
Luis Ortigosa del Castillo

Sociedad de Las Palmas de Gran Canaria

Fernando Navarro Arocena
José Calvo Rosales
Rafael Santana Guerra
José Sánchez Artiles
Manuel Herrera Hernández
Manuel Martín Suárez
Pedro Cabrera Suárez
Concepción Gago García
Jesús Quintana Álvarez
Francisco Domínguez Ortega
Gonzalo Cabrera Roca

Juntas Directivas de las Sociedades Canarias de Pediatría

Santa Cruz de Tenerife

Presidencia: Macarena González Cruz
Vicepresidencia: Judith Carolina Mesa Fumero
Secretaría: Javier Fernández Sarabia
Tesorería: Anselmo Hernández Hernández
Biblioteca: Margarita Monge Zamorano
Vocales: Eduardo Valerio Hernández
Alejandro Cobo Costa
Victoria García Rodríguez
Andrea Mederos Rodríguez
José Antonio Ruiz Márquez
Inés García de Pablo

Vocal El Hierro: Juan A. Morales Hernández
Vocal La Palma: Angelines Concepción García
Vocal la Gomera: Raquel Ferrera García

Las Palmas de Gran Canaria

Luis Peña Quintana
Manuel Gresa Muñoz
M^ª Asunción Rodríguez González
Ana María Bello Naranjo
María Hernández Apolinario
Pilar Bas Suárez
Andrea Hernández Ortega
Blanca Montoro González
Patricia Pérez González
Ramiro Rial González
Yéssica Rodríguez Santana
Valewska Wallis Gómez

Coordinador de Lanzarote:
Dara Boza Medina

Coordinador de Fuerteventura:
Sara Alonso Martín

Nuevos proyectos, nuevos horizontes*

*Palabras pronunciadas en la apertura de curso de la Sociedad Canaria de Pediatría de Santa Cruz de Tenerife

Quiero empezar resaltando el orgullo y la responsabilidad que supone para todos los miembros de esta nueva Junta Directiva de la Sociedad Canaria de Pediatría, y para mí, como presidenta, tomar el testigo para liderar esta Sociedad.

Nos damos cuenta de la importancia del relevo que tomamos, al ver las primeras Actas de Constitución de esta Sociedad que conservamos y que son páginas llenas de historia, trabajo, y cariño; un tesoro, que nos toca mantener los próximos cuatro años.

Hace 62 años, el 21 de abril de 1961 quedó constituida en Asamblea General Extraordinaria, la Sociedad Canaria de Pediatría de ámbito regional, en el Salón de Actos del Colegio de Médicos de Santa Cruz de Tenerife. Treinta y tres pediatras y puericultores de Tenerife, y Luis Valle en representación de los pediatras de Las Palmas, estuvieron presentes. Ante ellos se efectuó la lectura del Acta presentada por la Comisión, correspondiente a una reunión celebrada previamente, el 10 de marzo de 1961.

Para nosotros todo empezó después de varias conversaciones con el actual y anterior Tesorero (Dr. Anselmo Hernández Hernández), para poder mantener la actividad de la sociedad. Conseguimos formar un equipo, llenos de ilusión, motivación y ganas de iniciar esta nueva etapa.

El pasado 1 de julio fuimos elegidos como Junta Directiva en la 50ª reunión de las Sociedades Canarias de Pediatría, celebrada en la isla de Fuerteventura. Esta votación fue decisión difícil para los socios, dado que sólo había una candidatura.

El traspaso de esta responsabilidad está siendo costoso para nosotros, y por eso agradecemos la ayuda de la Junta previa y la paciencia y el apoyo de todos los socios.

Hemos pasado unos años de pandemia con grandes dificultades para reunirnos, para la formación, para hacer equipo. Por eso, quiero hacer un reconocimiento especial a la

Junta Directiva anterior y a su Presidente, Dr. Luis Ortigosa, por el esfuerzo realizado para mantener la Sociedad viva, y al director de la revista Dr. Víctor García Nieto por haber conseguido que se siguieran publicando todos los números de *Canarias Pediátrica*, incluso en los peores momentos.

Ahora es necesario volver a empezar y retomar la actividad de nuevo. Para eso necesitamos contar con la participación de los socios, de todos; de los que se inician la pediatría, de los que están inmersos en la actividad diaria y de los que se mantienen ligados a la Sociedad a pesar de los años, porque esta profesión nos deja huella.

Es imprescindible construir puentes entre islas, entre especialidades, y entre los distintos lugares de trabajo.

Valoramos mucho el crear nuevos grupos, con miembros de diferentes centros, y seguir apoyando a aquellos que ya están en funcionamiento.

La pediatría, al igual que el resto de especialidades, ha cambiado con los años; las subespecialidades son ya una realidad incontable. Somos capaces de diagnosticar más y mejor, y por tanto, de tratar más y mejor.

Es preciso realizar enfoques multidisciplinarios, centrando la atención en el paciente y en la familia, marcar objetivos, indicadores, medir resultados, y conseguir mejoras. "Lo que no se puede medir no se puede mejorar".

Por muchas razones, es necesario el apoyo de grupos de referencia de nuestro entorno, no podemos saber de todo y bien; es un gran sostén tener profesionales de referencia.

Es cierto que actualmente la formación en pediatría que encontramos en nuestro país es muy extensa, variada y al alcance de todos. No por ello, queremos perder la oportunidad de apoyar y ofrecer formación a los profesionales que tratan a niños y adolescentes en nuestra Provincia. Todo esto nos enriquece como grupo, ya que no solo se ofrece formación, sino soporte, equipo y contactos.

Este año comenzaremos de nuevo las Jornadas de la Sociedad Canaria de Pediatría, que se realizarán con periodicidad mensual, online y presencial, y que estamos pendientes de acreditar. A medida que vayan desarrollándose, iremos aprendiendo y entendiendo las necesidades formativas.

Hemos retomado el *Premio Anual de Investigación Dr. Guigou y Costa* y la *Beca de Investigación Dr. José Pérez González*. Estamos muy orgullosos de la representación de este año, ya que han optado cinco trabajos excelentes y ha sido difícil la decisión. Esperamos que el próximo año el número de participantes se supere.

Mantendremos también las *becas para residentes de 4º año Dr. Eduardo Machado* para ayudar a mantener las rotaciones externas.

Estamos aumentando la actividad en redes sociales, cómo habrán podido comprobar, y se están realizando cambios en la web. También hemos iniciado el trabajo para el blog de divulgación de información en pediatría para familias.

Conseguir llegar a los profesionales que atienden a niños y adolescentes de Canarias es otro de nuestros objetivos

Por otra parte, se ha creado en la web un área nueva de usuarios para publicar información exclusiva para los socios, y poder tener los datos actualizados de todos, facilitando el trabajo de la Junta. Además, queremos facilitar el acceso a todos los socios para la divulgación de noticias, cursos que organicen los grupos de trabajo, e incluso publicaciones nacionales y premios, de manera que podamos sentirnos parte activa del grupo, y orgullosos de nuestros compañeros. Insistimos en la necesidad de crear equipo.

Desde esta nueva Junta daremos impulso a nuestras publicaciones mejorando la visibilidad de nuestra revista *Canarias Pediátrica* en las redes, porque hoy en día con la globalización, lo que es bueno, puede llegar

donde nos proponamos. Unos pequeños cambios pueden marcar la diferencia.

No quiero perder la ocasión de recordar al Dr. Manuel Herrera Hernández, fallecido en Las Palmas de Gran Canaria a los 91 años de edad, el pasado 26 de septiembre. Fue un pediatra muy importante en el desarrollo de la Sociedad Canaria de Pediatría y de su revista, el *Boletín de la Sociedad Canaria de Pediatría*. Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Sevilla en 1957, se especializó en Pediatría y Puericultura en 1962.

En la Junta General Ordinaria de la Sección de Las Palmas celebrada el 30 de diciembre de 1966, el Dr. Manuel Herrera propuso la creación de un *Boletín* que recogiera las actividades científicas y fuera la expresión pública de la Sociedad Canaria de Pediatría. Fue encargado por los asistentes de su fundación y creación. El primer número vio la luz en 1967 y se publicó de forma ininterrumpida hasta 1980. A partir de 1991 volvió a editarse con el nombre de *Canarias Pediátrica*. En 1972 se convirtió en médico puericultor del Estado. Fue presidente de la Sociedad Canaria de Pediatría (Sección de Las Palmas) durante los años 1983 a 1986. En 1984, fue reconocido como Miembro de Honor de la Asociación Española de Pediatría. También fue Académico Numerario de la Real Academia de Medicina de Santa Cruz de Tenerife. Descanse en paz.

Durante los próximos cuatro años, es necesario actualizar algunos aspectos de los estatutos que han quedado obsoletos, por lo que es imprescindible tener *quorum* suficiente en las asambleas.

Para finalizar, quiero reiterar el agradecimiento de la Junta Directiva y mía, a todos los que han contribuido a construir esta Sociedad a lo largo de los años. Pueden estar seguros de que cogemos el testigo con el cariño y el respeto que ustedes han demostrado.

Macarena González Cruz

Presidenta de la Sociedad Canaria de Pediatría
de Santa Cruz de Tenerife

Evocación de la 50ª Reunión Anual Conjunta de las Sociedades Canarias de Pediatría

Entre los días 30 de junio y 1 de julio del 2023 celebramos la 50ª Reunión Anual Conjunta de las Sociedades Canarias de Pediatría en Fuerteventura.

Desde el Comité Organizador pusimos todo nuestro empeño, ilusión y trabajo para conmemorar tan emotivo acontecimiento.

La Conferencia de Bienvenida la realizó nuestro presidente de la AEP el Dr. Luis Carlos Blesa Baviera, que nos relató de una manera sucinta la actualidad de la Pediatría en España y los nuevos desafíos a los que se presenta.

El programa científico constó de varias mesas redondas sobre temas de mucha actualidad para la Pediatría y, en especial, para la Pediatría en Canarias.

De esta forma, con el título de "Nuevos Horizontes" se expusieron la "Inteligencia Artificial" (Dr. Sergio Fernández Ureña), "Los gemelos digitales aplicados a la Medicina" (Dr. Carlos M. Travieso González) y la "Medicina de precisión" (Dr. Eduardo Salido Ruiz). Fue una mesa muy interesante, muy bien diseñada por los ponentes y donde nos acercaron al conocimiento de las nuevas tecnologías y las terapias individualizadas.

Con el título de la Mesa Redonda "Enfermedades alérgicas e inmunomediadas. ¿Hacia dónde vamos?" se disertaron las ponencias "Alergia alimentaria. Nuevas terapias de inducción a la tolerancia oral" (Dra. Silvia Molo Amorós), "Enfermedades digestivas relacionadas con la pérdida de tolerancia alimentaria" (Dr. Félix Sánchez-Valverde Visus) y "Diabetes tipo 1. Sensores de glucosa y bombas de insulina" (Dra. Sara López López). Los oradores nos explicaron con un alto nivel los cambios que han surgido en el campo de la inmunidad, las teorías del aumento de las mismas en el contexto clínico y las nuevas técnicas para el manejo de la diabetes tipo 1.

La mesa redonda "¿Dónde estamos? ¿Qué hacemos?" incorporó los títulos "Mindfulness" (Héctor Montesdeoca Naranjo), "Cribado neonatal ampliado en Canarias" (Dra. Carmen Rosa Rodríguez Fernández-Oliva) y "Trastornos psiquiátricos en el adolescente.

¿Nueva epidemia?" (Dr. Pedro Javier Rodríguez Hernández), en las que los conferenciantes de forma magistral explicaron las nociones de las técnicas psicológicas del Mindfulness, la situación actual y futura del tan largamente demandado cribado neonatal ampliado en Canarias y las causas y consecuencias de la nueva epidemia de trastornos psiquiátricos de la adolescencia, que comprobamos cada día en nuestra labor asistencial.

El área de las vacunas estuvo presente con un simposio titulado "Dos especialistas y un destino" (Dr. José Gómez Rial, Dr. Jesús De La Fuente Valero), y una Mesa de actualización titulada "Enfermedades inmunoprevenibles en los últimos 50 años en Canarias" (Dr. Luis Ortigosa del Castillo, Dr. Martín Castillo de Vera) que nos acercaron y nos pusieron al día de forma excelente la situación de las mismas, los retos futuros y cómo ha cambiado el calendario vacunal en los últimos 50 años. Todas estas mesas redondas fueron moderadas por expresidentes y expresidentas de ambas juntas directivas (Dr. Eduardo Doménech Martínez, Dr. Gonzalo Cabrera Roca, Dr. Honorio Armas Ramos, Dr. Manuel Martín Suárez, Dra. Rosa Gloria Vergara y Dr. Víctor García Nieto).

En el simposio "Quien no reconoce piensa en Lal-d (Déficit de lipasa ácida lisosomal)" los ponentes Dra. Mónica Ruiz Pons y Dr. Jesús Quintero Bernabeu, refirieron didácticamente y con un alto nivel científico las novedades de esta entidad.

Se presentaron un importante número de comunicaciones orales y en cartel, de múltiples áreas del conocimiento de la Pediatría y de varios centros asistenciales de Canarias, moderadas por miembros de ambas Juntas Directivas, que demuestra lo viva y en auge que se encuentra la Pediatría en Canarias.

En el transcurso de la 50ª Reunión se describieron en unos excelentes carteles diseñados por el Dr. Víctor García Nieto cada uno de los programas de las 50 Reuniones, acompañados de Iconografías referentes de esos años. En un libro de firmas, realizado a tal fin para esta 50ª Reunión, muchos congresistas plasmaron sus comentarios e impresiones en alu-

sión a la historia de nuestras reuniones.

Asimismo, tomó posesión en esta 50ª Reunión la nueva Junta Directiva de la Sociedad Canaria de Pediatría de Santa Cruz de Tenerife, encabezada por la Dra. Macarena González Cruz, a la que les deseamos los mayores éxitos, en sustitución de la Junta Directiva saliente, encabezada por el Dr. Luis Ortigosa del Castillo tras una memorable gestión.

La Conferencia de Clausura fue realizada por el Dr. Víctor García Nieto con el título "Cincuentenario de las Reuniones de las Sociedades Canarias de Pediatría. Su historia" en la que de una forma magistral y excelentemente documentada expuso la historia de las 50 Reuniones de las Sociedades Canarias de Pediatría, con gran acogida por los asistentes.

Seguidamente y en un acto cargado de mucha emotividad se entregaron por parte de los presidentes Dr. Luis Ortigosa del Castillo y Dr. Luis Peña Quintana a los expresidentes de ambas Sociedades (presentes, ausentes o fallecidos) la distinción en un bonito emblema conmemorativo de la 50ª Reunión y sus períodos de mandato.

La 50ª Reunión Anual Conjunta de las Sociedades Canarias de Pediatría finalizó con

la cena de clausura donde se entregaron los premios a las mejores comunicaciones orales y en formato cartel, así como al mejor artículo original y de revisión de la Revista Canarias Pediátrica 2022. La misma se desarrolló en un ambiente de gran cordialidad y profesionalidad por parte de los restauradores, completándose para regocijo de los asistentes con la actuación musical de los pediatras Dr. Heriberto Zerpa Falcón y Dr. Nicolás Torres Ramírez.

Creemos que fue una excelente Reunión tanto en el plano científico como humano, en un ambiente de amistad, familiaridad y de profundización en las relaciones interpersonales, que siempre nos ha caracterizado y a la altura del 50º aniversario de la Reunión Anual Conjunta de las Sociedades Canarias de Pediatría. Agradecer el trabajo de ambas Juntas Directivas, del Comité Organizador y Científico, moderadores, ponentes, autores de las comunicaciones orales y en cartel, al Dr. Víctor García Nieto, a los congresistas, a la Secretaría Técnica representada por Viajes El Corte Inglés, al equipo del Hotel R2 Costa Calma, al servicio fotográfico y de audiovisuales y a las casas comerciales. Sin el concurso de todo este conjunto de actores no hubiera sido posible la 50ª Reunión Anual Conjunta de las Sociedades Canarias de Pediatría.

“

QUEREMOS CON ESTE EDITORIAL HOMENAJEAR A TODOS LOS PEDIATRAS Y A TODAS LAS JUNTAS DIRECTIVAS, ENCABEZADA POR SUS RESPECTIVOS PRESIDENTES Y PRESIDENTAS DE AMBAS SOCIEDADES, QUE HAN HECHO POSIBLE CONMEMORAR ESTA 50ª REUNIÓN ANUAL CONJUNTA DE LAS SOCIEDADES CANARIAS DE PEDIATRÍA.

”

Luis Peña Quintana

Presidente del Comité Organizador
de la 50ª Reunión Anual Conjunta
de las Sociedades Canarias de Pediatría
y de la Sociedad Canaria de Pediatría
de Las Palmas

Tumores del sistema nervioso central en la edad pediátrica. Revisión de la casuística

Ariana Celeste Seco Pozo¹, Andrea Mederos Rodríguez², Mónica García Fariña², Macarena González Cruz³, Ana Belén Caparrós Nieto³, Beatriz Palenzuela Afonso³, Mario García Conde⁴, Pablo Febles García⁴.

1. Graduada en Medicina. Universidad de La Laguna. Hospital Universitario de Canarias

2. Médico residente de Pediatría. Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Canarias, Tenerife

3. Pediatra. Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Canarias, Tenerife. Unidad de Oncohematología Pediátrica

4. Neurocirujano. Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario de Canarias, Tenerife

Resumen

Introducción y objetivos. Los tumores del sistema nervioso central (SNC) ocupan el primer lugar en frecuencia entre los tumores sólidos infantiles, siendo segunda causa de cáncer infantil y suponiendo una importante causa de morbi-mortalidad. Este estudio tiene como objetivo realizar un análisis descriptivo retrospectivo de los tumores del SNC primarios registrados en el Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Canarias (CHUC) entre el año 2005 y el 2022 y comparar los resultados obtenidos con los descritos en la bibliografía.

Material y métodos. Se incluyó una muestra de 47 pacientes de entre 0 y 15 años con diagnóstico de tumor del SNC para llevar a cabo un análisis descriptivo retrospectivo de cada caso.

Resultados y conclusiones. La incidencia en nuestro grupo es de 5,3 casos por cada 100.000 habitantes de edad pediátrica, con una media de edad al diagnóstico de 6,7 años y predominio del sexo femenino (relación varón/mujer 1:1,5). La asociación a síndromes de predisposición genética se registra en el 12,8 % de nuestros pacientes. La localización infratentorial es la más frecuente. El tipo histológico predominante son los gliomas de bajo grado. El tratamiento más empleado es el quirúrgico. La supervivencia a 5 años es del 76,6 % (83,7 % si excluimos los DIPG), con secuelas en torno al 70 % de los pacientes, entre las que predominan las neurológicas. Los resultados obtenidos son equiparables a los mejores resultados publicados en la literatura científica por otros grupos a nivel nacional e internacional. La supervivencia para nuestro grupo es superior a la registrada a nivel nacional.

Palabras clave: epidemiología, pediatría, secuela, supervivencia, tumores del sistema nervioso central

Pediatric central nervous system tumors. Analysis of casuistics

Abstract

Introduction and objectives. Central Nervous System (CNS) tumors rank first in frequency among solid tumors in children, being the second leading cause of childhood cancer and a significant cause of morbidity and mortality despite advances in diagnosis, treatment and follow-up. Our objective is to conduct a retrospective descriptive analysis of primary CNS tumors recorded in the Pediatrics Department of the Hospital Universitario de Canarias (CHUC), between 2005 and 2022, and to compare the obtained results with those described in the national and international literature.

Materials and methods. A sample of 47 patients aged 0 to 15 years diagnosed with CNS tumor was included to carry out a retrospective descriptive analysis of each case.

Results and conclusion. The incidence in our group is 5.3 cases per 100.000 pediatric population, with a mean age at diagnosis of 6.7 years and a predominance of females (male-to-female ratio of 1:1.5). Association with genetic predisposing syndromes is observed in 12.8 % of our patients. Infratentorial location is the most common, and the predominant histological type is low-grade gliomas. The most commonly used treatment is surgery. The 5-year survival rate is 76.6 % (83.7 % if excluding DIPG), with sequelae in approximately 70 % of the patients, predominantly neurological. The obtained results are comparable to the best results published in the scientific literature by other groups at the national and international levels. Survival for our group is higher than the national average.

Keywords: Central nervous system neoplasms, complications, epidemiology, pediatrics, survival

Introducción

Los tumores del SNC en pediatría se caracterizan por englobar un grupo heterogéneo de neoplasias, tanto por su histología, localización como conducta biológica, lo que condiciona una respuesta al tratamiento y pronóstico diferentes a los tumores del adulto.

En los últimos años, los avances en neuroimagen, neurocirugía, radioterapia, biología molecular y quimioterapia han permitido que se consiga una mejora significativa en las tasas de supervivencia. Pese a ello, estos tumores continúan suponiendo una importante causa de morbi-mortalidad en la infancia. Además, conocer las secuelas que pueden desarrollar estos pacientes permitiría trazar un plan de seguimiento adecuado.

En España, según el Registro Nacional de Tumores Infantiles (RETI) se diagnostican en torno 1.500 casos nuevos de cáncer infantil al año, con una incidencia de 155,5 casos nuevos por millón de niños al año. Los tumores del SNC representan el 22 % del total de tumores en la infancia, siendo la segunda neoplasia más frecuente a esta edad y ocupando el primer lugar entre los tumores sólidos¹.

Su incidencia anual en niños es de 2,4 a 6,3 casos por cada 100.000. Sin embargo, constituyen la causa más frecuente de muerte entre todos los cánceres infantiles^{2,3,4}.

El objetivo principal de nuestro estudio consiste en comparar los resultados obtenidos de los pacientes pediátricos diagnosticados de un tumor del SNC en el CHUC entre enero del 2005 y diciembre de 2022 con los resultados descritos en la bibliografía a nivel nacional e internacional.

Para ello, se han establecido los siguientes objetivos secundarios: realizar una revisión bibliográfica de la epidemiología asociada a tumores del SNC en edad pediátrica, realizar un análisis descriptivo de las características epidemiológicas de nuestro grupo de pacientes, y por último, analizar la supervivencia global (SG) a 5 años de nuestro grupo de pacientes.

Material y métodos

Se trata de un estudio observacional descriptivo retrospectivo que analiza la inci-

dencia, características, tratamiento, secuelas y supervivencia de los tumores intracraneales primarios diagnosticados en el Servicio de Pediatría del CHUC entre el año 2005 y el 2022.

La población estudiada se corresponde con pacientes de entre 0 y 15 años con diagnóstico de tumor intracraneal, con independencia de su estirpe histológica. Se excluyeron a aquellos pacientes con metástasis secundarias del SNC. Los individuos incluidos forman parte de la población hospitalaria registrada en la base de datos de Historias Clínicas del sistema informático del CHUC (SAP Logon 750). A partir de la información obtenida se elaboró una tabla con los datos de interés, dissociada de los datos personales.

Se utilizó una hoja cálculo creada con el programa Microsoft Excel en la que se recogieron los siguientes datos: sexo; edad de debut y año de debut; antecedentes personales; antecedentes familiares; clínica al diagnóstico; anatomía patológica; biología molecular; citogenética; localización; tamaño; rama de tratamiento según protocolo o ensayo clínico; tratamiento quimioterápico; tratamiento quirúrgico y cirugías de rescate; radioterapia; fecha de fin de tratamiento; secuelas; recaídas/recidivas/progresión; tratamiento de recaídas; status actual; exitus y causa de exitus; fecha de última visita.

Resultados

Se ha recogido información de un total de 47 pacientes de entre 0 y 15 años con diagnóstico de tumor del SNC en el CHUC entre el 2005 y el 2022 (figura 1). De ellos, 28 son mujeres (59,6 %) y 19 varones (40,4 %), con un ligero predominio de mujeres con respecto a varones. La mediana de edad al diagnóstico es de 7 años, y la media es de 6,7 años con una desviación estándar (DE) de 3,9 (intervalo de confianza (IC) del 68 % de 2,8-10,6 años, IC del 95 % de 0-14,5 años).

Se determinó la asociación de estos tumores con síndromes de predisposición genética en seis casos (12,8 %), cuatro de ellos (8,5 %) con diagnóstico de Neurofibromatosis (NF) asociada a tumores típicos (astrocitomas de vía óptica) y dos (4,3 %) con Esclerosis tuberosa (ET) asociada de astro-

citomas subependimarios.

Clínica al diagnóstico. La clínica predominante fue la de hipertensión intracraneal (HTIC) (cefalea, vómitos matutinos proyectivos, irritabilidad, etc.) que se presentó en 23 de los pacientes en el momento del diagnóstico (48,9 %). Los síntomas de focalidad neurológica fueron el motivo de consulta en 6 de los pacientes (12,8 %), las

crisis convulsivas en otros 3 (6,4 %) y alteraciones oftalmológicas en otros 5 (10,6 %). Si bien es cierto que estas alteraciones pueden estar incluidas en la clínica de HTIC, al aparecer aisladas se consideraron independientes. Por último, 1 caso (2,1 %) presentó síntomas sugestivos de diabetes insípida (sed extrema, poliuria y nicturia), otro presentó pubertad precoz (2,1 %), otros 6 (12,8 %) estaban asintomáticos al

Incidencia anual al diagnóstico

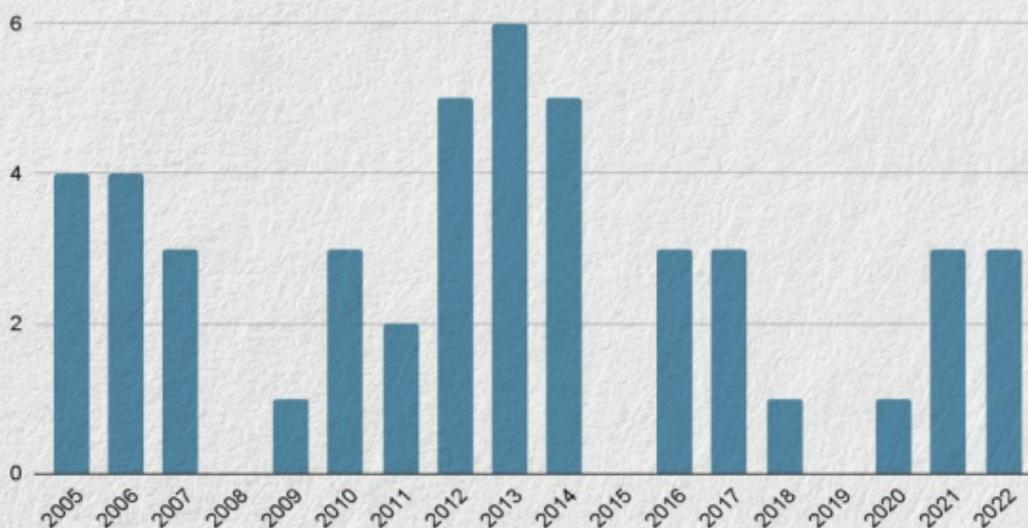


Figura 1. Incidencia anual de tumores del SNC. Número de casos de tumores del SNC diagnosticados cada año en el Servicio de Pediatría del CHUC desde 2005 hasta diciembre de 2022

Incidencia de tumores intracraneales según su histología

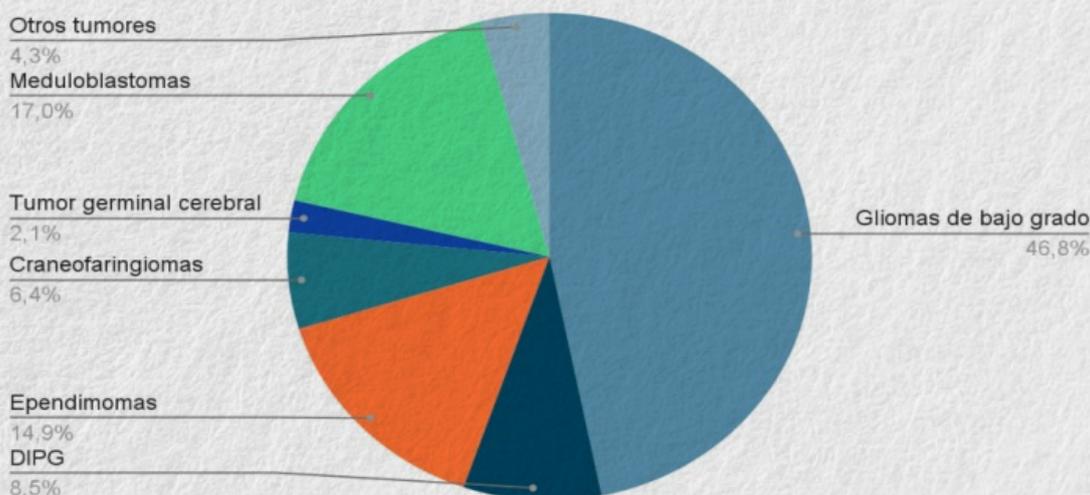


Figura 2. Incidencia de tumores intracraneales según su histología. Porcentaje de incidencia para cada tipo histológico y en base a los diagnósticos en el Servicio de Pediatría del CHUC entre 2005 y diciembre de 2022. En "Otros tumores" se incluye 1 caso de PNET y 1 caso de meningioma rabdoide atípico

diagnóstico y en los 2 restantes (4,3 %) no se recogió la clínica al diagnóstico en la historia clínica.

Localización. En nuestra muestra, la localización infratentorial se presentó en 27 pacientes (57,4 %), frente a 20 pacientes con localización supratentorial (42,6 %). En cuanto a los tumores infratentoriales, 11 estaban localizados en cerebelo (23,4 %), 8 en troncoencéfalo (17 %) y 8 adyacentes al 4º ventrículo (17 %). Entre los supratentoriales, 11 eran de localización hemisférica (23,4 %), 4 de vía óptica (8,5 %) y 5 hipofisarios (10,6 %).

Histología. En cuanto al tipo histológico, el más frecuente entre los pacientes de nuestra muestra es el glioma de bajo grado, que ocupa casi la mitad de los casos (46,8 %), seguido por el meduloblastoma, que representa el 17 % de los casos (figura 2). La información más relevante recogida en cada caso, ordenados según el tipo de tumor, se representa en la tabla 1.

Tratamiento. En cuanto al tratamiento, la cirugía es la piedra angular del tratamiento, formando parte del esquema terapéu-

tico (como tratamiento único o junto con otras modalidades) en 35 del total de los casos (74,4 %). También se recurrió a la cirugía como tratamiento de rescate en 8 casos (17 %). El segundo lugar en frecuencia lo ocupa la quimioterapia, que fue necesaria en 23 de los casos (48,9 %), seguida por la radioterapia, que se utilizó en 20 pacientes (42,6 %). El tratamiento administrado en cada caso fue el establecido según la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas a nivel nacional (SEHOP) y reflejado en los distintos protocolos/ensayos clínicos de tratamiento según cada patología concreta.

Supervivencia. La SG a los 5 años del diagnóstico fue del 72,5 %, con un número total de fallecidos de 11 pacientes (27,5 %). Dado que la mortalidad de los gliomas difusos de la protuberancia (DIPG) es del 100 % al ser tumores incurables, se calculó también la SG excluyendo a los pacientes con este diagnóstico, obteniendo una supervivencia del 80,5 %. Excluidos los DIPG, los ependimomas ocupan el primer puesto en mortalidad, con un 42,8 % de fallecidos para los pacientes con este diagnóstico (figura 3).



Figura 3. SG según histología. Para cada histología, la columna izquierda corresponde con el número de casos diagnosticados en el Servicio de Pediatría del CHUC y la columna derecha el número de casos supervivientes a cinco años

Tabla 1. Características

	Casos	Sexo	Mediana de edad	Localización	Clínica
GBG	22 (46,8)	♂ 22,7 % ♀ 77,3 %	7a + 3,5m	ST 45,5 % IT 54,5 %	Asintomáticos con hallazgo casual: 4 casos (18,2 %) Clínica de HTIC: 10 casos (45,5 %) Alteraciones oftalmológicas: 4 casos (18,2 %) Focalidad NRL: 3 casos (13,6 %) Pubertad precoz: 1 caso (4,5 %)
DIPG	4 (8,5 %)	♂ 50 % ♀ 50 %	6a + 6,5 m	IT 100 %	Clínica de HTIC: 4 casos (100 %)
Ependimoma	7 (14,9 %)	♂ 85,7 % ♀ 14,3 %	4 a + 3 m	ST 57,1 % IT 32,9 %	Clínica de HTIC: 7 casos (100 %)
Craneofaringioma	3 (6,4 %)	♂ 100 %	6 a	ST 100 %	Clínica de HTIC: 2 casos (66,7 %) Alteraciones oftalmológicas: 1 caso (33,3 %)
Tumor germinal cerebral	1 (2,1 %)	♂ 100 %	11 a	ST 100 %	Clínica sugestiva de diabetes insípida (100 %)
Meduloblastoma	8 (17 %)	♂ 25 % ♀ 75 %	6 a + 6 m	IT 100 %	Clínica de HTIC: 6 casos (100 %)
PNET	1 (2,1 %)	♀ 100 %	1 a y 9 m	ST 100 %	Focalidad NRL (100 %)
Meningioma rabdoide atípico	1 (2,1 %)	♂ 100 %	13 a y 9 m	ST 100 %	Focalidad NRL (100 %)

a: años; m: meses; DIPG: gliomas difusos de la protuberancia; GBG: gliomas de bajo grado; HTIC: hipertensión intracraneal; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; SG: supervivencia global; ST: supratentoriales; TAPH: trasplante autólogo

as según la histología

Tratamiento	SG a 5 a	Secuelas
QX: 45,5 % QX + QT: 4,5 % QX + QT + RT: 13,6 % QT: 13,6 % Terapia dirigida (Everolimus): 4,5 % Sin TTO: 18,2 %	89,5 %	63,6 %: paresia de miembros y pares craneales, marcha inestable, alteraciones de la coordinación y equilibrio, vejiga neurógena, epilepsia, disfonía y disfagia, alteraciones en la audición, fístulas de LCR, hipotiroidismo, diabetes insípida central, insuficiencia suprarrenal 3ª, menopausia precoz y pubertad precoz, osteonecrosis mandibular y ulcus gástrico. Secuelas agudas en relación con el tratamiento como meningitis post-quirúrgica y pseudomeningocele, infección de la herida quirúrgica, síndrome pierde sal post-quirúrgico y eritema medicamentoso.
QX + RT: 25 % RT + QT: 50 % RT + Inmunoterapia: 25 %	0 %	100 %: parálisis de pares craneales, trastornos de la marcha y de la motilidad ocular y meningitis aguda
QX: 14,3 % QX + RT: 28,6 % QX + RT + QT: 42,8 % Sin TTO: 14,3 %	57,1 %	85,7 %: alteraciones neuromotoras y neurocognitivas y alopecia circunferencial en la región irradiada.
QX: 66,7 % QX + RT: 33,3 %	100 %	100 %: epilepsia, ictus, alteraciones oculares (amaurosis y defectos campimétricos), paresia de miembros, hipomelanosis secundaria, hipopituitarismo, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal 2ª, diabetes insípida central, obesidad severa y resistencia a la insulina.
QX + RT + QT: 100 %	100 %	100 %: hipopituitarismo y dislipemia.
QX + QT: 16,7 % QX + RT + QT: 83,3 %	83,3 %	83,3 %: déficit motores, síndrome cerebeloso residual, ototoxicidad por cisplatino, mielotoxicidad por ciclofosfamida, mutismo cerebeloso postquirúrgico, disfagia orofaríngea secundaria, panhipopituitarismo e hipotiroidismo primario no autoinmune (en relación con la radioterapia craneoespinal).
QX + QT + TAPH: 100 %	100 %	100 %: hemiparesia izquierda de favorable evolución
QX+ RT+ QT: 100 %	0 %	0 %

on intracraneal; IT: infratentoriales; NRL: neurológica; PNET: tumores neuroectodérmicos primitivos; QX: citólogo de progenitores hematopoyéticos;TTO: tratamiento.

Secuelas. Las secuelas derivadas del propio tumor o de su tratamiento afectaron a 33 de los 47 pacientes (70,2 %), siendo las primeras en frecuencia las secuelas neurológicas, que afectan a un 42,6 % de los pacientes, seguidas de las endocrinas, con un 21,3 %.

Las secuelas neurológicas registradas incluyen, por orden de frecuencia: afectación de pares craneales en un 17 % del total de los pacientes (amaurosis y defectos campimétricos por afectación del 2º par craneal, paresia/parálisis oculomotora, parálisis facial, alteraciones de la audición por afectación del par 8, disfagia y disfonía), paresia de miembros superiores, inferiores o ambos (10,6 %), alteraciones de la marcha, coordinación y equilibrio (10,6 %), epilepsia (8,5 %), retraso psicomotor (4,3 %), secuelas neurocognitivas (4,3 %), nistagmus (4,3 %), vejiga neurógena (2,1 %) e hidrocefalia que requirió de colocación de drenaje de líquido cefalorraquídeo (LCR) (2,1 %).

Las secuelas endocrinas están constituidas fundamentalmente por alteraciones propias del daño hipofisario y el déficit de sus hormonas. Se incluyen, por orden de frecuencia: hipotiroidismo 2º (19,1 % del total de pacientes), insuficiencia suprarrenal 2ª (12,8 %), diabetes insípida central (8,5 %), talla baja por déficit de GH (8,5%), obesidad hipotalámica (4,3 %), pubertad precoz (4,3 %) y amenorrea/menopausia precoz (2,1 %).

Como secuelas aisladas, 2 de los casos de meduloblastoma presentaron ototoxicidad por el tratamiento con cisplatino (28,57 % entre los casos de meduloblastoma, 4,3 % del total de pacientes) y se produjo un caso de alopecia circunferencial en la región irradiada para el tratamiento de un ependimoma (2,1 %).

Discusión

Dada la población pediátrica asumida por el CHUC (46.089 habitantes)⁵ y la media de casos anuales diagnosticados calculada a partir de nuestra muestra (media de 2,44 diagnósticos anuales de tumor intracraneal, mediana de 3 casos/año), se calcula una incidencia de 5,3 casos por cada 100.000 habitantes. Por su parte, el Registro Español de Tumores Infantiles

(RETI-SEHOP), muestra en su último informe (publicado en 2021) una incidencia de 33,2 casos de tumores del SNC por cada millón de habitantes en niños, lo que equivale a 3,3 casos por cada 100.000¹. En EEUU se registran datos similares de incidencia, con 5,85 casos por cada 100.000 habitantes de 0 a 14 años entre 2014 y 2018⁶. Otras publicaciones que unifican registros epidemiológicos de varios países sitúan el intervalo de incidencia entre 2,4 y 6,3 diagnósticos por cada 100.000 niños^{2,3}.

En cuanto al sexo, el predominio de tumores intracraneales en el sexo femenino en nuestra muestra discrepa con respecto a los registros, donde predomina el sexo masculino^{6,7}. La diferencia hallada en la muestra es poco acusada, con una relación varón/mujer de 1:1,5, frente a diferencias también discretas en los estudios publicados, pero a favor del sexo contrario (*ratio* varón/mujer de 1,5)^{2,3}.

La media de edad al diagnóstico para los pacientes del CHUC es de 6,7 años. Según la bibliografía, la incidencia de tumores del SNC es superior en niños menores de cinco años⁸, incluso hay publicaciones que hablan de un predominio de estos tumores en menores de un año³.

La clínica asociada en el 48,9 % de los pacientes estudiados era compatible con el aumento de la presión intracraneal, la literatura apoya este hallazgo, siendo la cefalea un síntoma prácticamente constante en los tumores cerebrales infantiles³.

La localización más frecuente en nuestra muestra fue la infratentorial (57,4 %) frente a la supratentorial (42,6 %). La bibliografía recoge que aproximadamente del 50 % al 55 % de todos los tumores del SNC infantiles son infratentoriales, si bien en los primeros seis meses de edad, los tumores supratentoriales son en realidad más comunes, y a partir de los dos años, esta ubicación se invierte, siendo hasta el 60 % infratentoriales². El cerebelo y los hemisferios cerebrales comparten el primer lugar en frecuencia, con porcentajes idénticos (23,4 %), para los casos de nuestro registro. Por su parte, estudios internacionales muestran, como localización más frecuente, el cerebelo, seguida de hemisferios cerebrales y, por último, la hipófisis.

Un 12,8 % de los pacientes con tumores

del SNC de nuestro estudio presentaban algún síndrome de predisposición genética, concretamente NF (8,5 %) y ET (4,3 %). Un estudio publicado por Zhang J et al (2015) mostró que un 8,6 % de los tumores del SNC en niños y adolescentes surgen en el contexto de síndromes de predisposición con mutaciones en línea germinal⁹, un porcentaje que probablemente aumente de forma paralela a los avances en investigación y diagnóstico. Otro estudio más reciente de Farouk Sait S et al (2021) recoge que entre el 8 % y el 19 % de los pacientes pediátricos con tumores del SNC albergan una alteración de la línea germinal en un gen de predisposición tumoral clásico (NF1, P53)¹⁰.

En cuanto a la histología, en nuestra muestra predomina el glioma de bajo grado (46,8 %), seguido por el meduloblastoma (7 %). Los estudios coinciden, situando a los gliomas de bajo grado en primer lugar (30-50 % de los casos), seguidos del meduloblastoma (16-25 %)¹¹. Una visión más concreta y actualizada de la situación nacional puede extraerse del RETI, con un 40 % de astrocitomas de entre el total de tumores del SNC, y un 14,4 % de meduloblastomas⁷.

El tratamiento más utilizado fue la cirugía, aplicada en el 74,4 % de los pacientes. Este resultado se debe a que, según estudios, el pronóstico de esta patología depende de una resección amplia y completa, añadiendo terapias adyuvantes en caso de ser necesarias¹¹.

La SG a 5 años calculada para la población pediátrica del CHUC con este diagnóstico es del 72,5 %, alcanzando el 80,5% si excluimos los tumores DIPG. En España, los registros muestran una supervivencia media a 5 años en torno al 58-64 % para el periodo 2010-2015¹². El RETI no ha recogido hasta el momento supervivencias a cinco años superiores al 65 % desde el año 1980, por lo que la supervivencia en nuestro grupo es superior a la media nacional⁷. En EEUU, entre el 2014 y el 2018, la supervivencia a 5 años fue del 74,8 %⁶.

Para cada tipo histológico y atendiendo a los más frecuentes, los gliomas presentan una supervivencia del 89,5 % en nuestro grupo y del 75 % a nivel nacional⁷. Los meduloblastomas alcanzaron cifras de supervivencia del 83,3 % en el CHUC. Si unimos

los porcentajes de los meduloblastomas y el PNET, con el fin de poder comparar con los resultados nacionales más actualizados, la supervivencia es del 85,7 % para nuestra muestra, claramente superior al 55 % (con máximos de 61 %) que se recoge en el RETI⁷.

Las secuelas derivadas del propio tumor o de su tratamiento afectaron al 70,2 % de los pacientes de nuestra muestra. La literatura avala que más de dos tercios (66,7 %) de los pacientes supervivientes a largo plazo presentan al menos una complicación médica crónica¹³. Oeffinger et al (2006) señalan que, de cada tres supervivientes, dos experimentarán al menos un efecto médico tardío relacionado con el diagnóstico y el tratamiento, de cada diez, cuatro desarrollarán múltiples efectos tardíos relacionados con la terapia y, de cada cuatro, uno desarrollará un efecto tardío potencialmente mortal atribuible al diagnóstico y tratamiento¹⁴. Las secuelas endocrino-metabólicas son las más frecuentes tras un cáncer en la infancia¹⁵, si bien la localización de los tumores que se estudian en nuestro caso explica que las secuelas neurológicas sean las más frecuentes (42,6 %), seguidas de las endocrinas (21,3 %).

Con todo ello, tras analizar en este estudio las características más relevantes acerca de los tumores del SNC en los pacientes de nuestro hospital, podemos concluir que:

- La incidencia de los tumores del SNC en el CHUC es superior a la media registrada a nivel nacional.
- El predominio de estos tumores en el sexo femenino en nuestra muestra discrepa con respecto a los registros, donde predomina el sexo masculino.
- La media de edad al diagnóstico para los pacientes del CHUC es de 6,7 años, mientras que los estudios publicados muestran una incidencia mayor en menores de 5 años.
- La clínica al diagnóstico que aparece más frecuentemente asociada a estos tumores es la compatible con HTIC, tanto en nuestra muestra como en la literatura.
- La localización infratentorial es la más

frecuente, en concreto el cerebelo, según nuestros resultados y según los estudios publicados.

- Los síndromes de predisposición genética se asociaron al 12,8 % de los diagnósticos del CHUC, lo que es comparable con lo descrito en la bibliografía (8-19 % de asociación).
- Los gliomas de bajo grado son el tipo histológico predominante entre los tumores del SNC, seguidos del meduloblastoma, en nuestro grupo y en general.
- La cirugía es fundamental para el tratamiento de este tipo de tumores, ya que el pronóstico de esta patología depende de una resección amplia y completa.
- La SG a 5 años en nuestro hospital fue del 72,5 %, considerablemente superior a la calculada en los registros nacionales, con supervivencias a cinco años del 58-64 %. En otras regiones, como en EEUU, la supervivencia se asemeja más a la calculada en nuestra muestra, siendo del 74,8 % entre 2014 y 2018.
- Las secuelas descritas con mayor frecuencia fueron las neurológicas, seguidas de las endocrinas. Estas últimas son responsables de las secuelas más comunes del cáncer infantil.

La realización de análisis descriptivos, como el elaborado para esta muestra, permite evaluar características epidemiológicas y resultados asistenciales que podrán compararse con análisis futuros.

El hallazgo de las diferencias observadas, sobre todo en supervivencia global, sirve como punto de partida para nuevos estudios que puedan filiar el origen de la disparidad (características genéticas, abordaje de la patología, etc.) y motivar los avances diagnósticos y terapéuticos para la mejora de los resultados.

Es importante resaltar la relevancia de revisar periódicamente los resultados epidemiológicos, tanto a pequeña (hospitales) como a gran escala (países), para conocer las tendencias e impulsar el avance de lo que todavía supone un desafío para la oncología pediátrica por su incidencia y mor-

talidad, los tumores del sistema nervioso central en la edad pediátrica.

Bibliografía

1. SEHOP. Registro español de tumores infantiles RETI-SEHOP, 2022
2. Reynolds R, Grant GA. General approaches and considerations for pediatric brain tumors. En: Youmans Neurological Surgery, 6ª ed. Winn HR, ed. Elsevier 2011, pp. 2040-2046
3. Villarejo Ortega F, Aransay García A, Márquez Pérez T. Tumores cerebrales en niños. *Pediatría integral* 2016; 6:401-411
4. Udaka YT, Packer TJ. Pediatric brain tumors. *Neurol Clin* 2018; 36:533-556
5. SCS. El Hospital - Área de influencia. Gobiernodecanarias.org.
6. Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014- 2018. *Neuro Oncol* 2021; 23:1-105
7. Nieto C, Romaguera P, López M, Poveda V, Cebolla P. Informe RETI-SEHOP 1980-2021
8. Kuttesch JF, Zieber Rush S, Ater JL. Brain tumors in childhood. *Nelson Textbook of Pediatrics* 2011; 1746-1753.
9. Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J et al. Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:2336-2346
10. Farouk Sait S, Walsh MF, Karajannis MA. Genetic syndromes predisposing to pediatric brain tumors. *Neurooncol Pract* 2021; 8:375-390
11. Vázquez Gómez F, Carceller Ortega E, Lassaletta Atienza A. Tumores cerebrales en niños. *Pediatría integral* 2021; 7:357-366
12. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of 35 individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018;

391:1023-1075

13. Rey-Casserly C, Diver T. Efectos tardíos de los tumores cerebrales pediátricos. *Curr Opin Pediatr* 2019; 31:789-796

14. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:1572-1582

15. Shaw S. Endocrine late effects in survivors of pediatric brain tumors. *J Pediatr Oncol Nurs* 2009; 26:295-302

BEXSERO
 Vacuna meningocócica del grupo B (ADNr, de componentes, adsorbida)

Entorno endémico en Portugal: **79%** de efectividad.*1

Casos de EMI
 No vacunados con Bexsero: 16 vs Vacunados con Bexsero**1: 0

Sujetos con secuelas: 16 vs 0

Sujetos fallecidos: 7 vs 0

A partir del 1 de octubre de 2020 Bexsero se incluyó en el calendario nacional de inmunización.²

MENVEO
 Vacuna conjugada frente al meningococo de los serogrupos A, C, W135 e Y.

Programa de vacunación en Corea del sur: **88%** de efectividad con una sola dosis.***3

0 Muertes Por meningitis tras la vacunación durante 2 años.³¹

0 Casos De MenACWY tras 2 años de programa.³

0 Reacciones Adversas graves durante el programa de vacunación.³²

MENVEO se coadministra con: **BEXSERO**, **VACUNAS DEL VIAJERO⁴**, **VPH (tipos 6, 11, 16 y 18) y Tdap en adolescentes**

PARA CONSULTAR FICHA TÉCNICA, INFORMACIÓN DE SEGURIDAD Y RECOMENDACIONES OFICIALES **PULSE AQUÍ**

*Estudio de casos y controles desarrollado en Portugal en el que se incluyeron sujetos desde los 2 meses hasta los 18 años entre octubre de 2014 hasta marzo de 2019. Se estimó una efectividad vacunal de 79% (OR: 0,21; IC 95% 0,08-0,55) en los sujetos que recibieron al menos dos dosis de Bexsero.1 **Sujetos que recibieron al menos una dosis de Bexsero (p=0,06).1***Se comparó el número de pacientes que entraron en las fuerzas armadas durante el periodo de prevacunación (2008-2012) y el periodo de postvacunación (2013-2017). Resultando efectiva para la protección frente a MenACWY en viajeros, residencias de estudiantes y servicio militar.3 1Entre jóvenes y adultos del servicio militar de las Fuerzas Armadas de Corea del Sur. Reducción de muertes de 4 a 0 en el periodo de postvacunación (2013-2017) en comparación con el periodo de prevacunación (2008-2012).3 2No se reportaron reacciones adversas graves como anafilaxia o Síndrome de Guillain-Barré, durante el periodo del programa de vacunación observado en este estudio.3 3Hepatitis A y B monovalente y combinada, fiebre amarilla, fiebre tifoidea (polisacárido Vi), encefalitis japonesa y rabia.4

Referencias: 1. Rodrigues FMP, Marlow R, Simões MJ, et al. Association of Use of a Meningococcus Group B Vaccine With Group B Invasive Meningococcal Disease Among Children in Portugal. *JAMA*. 2020;324(21):2187-2194. 2. Diário da República. Aprova o novo esquema vacinal do Programa Nacional de Vacinação (PNV), revogando, com exceção do seu nº 6, o Despacho nº10441/2016. Acceso marzo 2022. Disponible en: <https://dre.pt/application/conteudo/127608823> 3. Im JH, Woo H, Ha BM, et al. Effectiveness of a single dose of the quadrivalent meningococcal conjugate vaccine, MenACWY-CRM, in the Korean Armed Forces. *Vaccine*. 2020;38(4):730-732. 4. Ficha Técnica Menveo, GSK 5. Ficha Técnica Bexsero, GSK.

Narcolepsia pediátrica. A propósito de un caso

Carmen Norma Mata Perera, Acoraida Bolaños Alzola, Fátima Aitoutouhen Infante, Laura Toledo Bravo de Laguna, José Carlos Cabrera López, Luis Peña Quintana

Servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno infantil de Las Palmas de Gran Canaria. Av. Marítima S/N 35016-Las Palmas, España

Resumen

La causa más frecuente de hipersomnia en la población pediátrica es la privación crónica del sueño, pero la narcolepsia es una de las entidades más características.

Se presenta un caso de un niño de seis años de edad con somnolencia diurna excesiva de un año de evolución, cataplejía y ptosis palpebral al realizar una acción mantenida mucho tiempo, con el resto de la exploración física normal. Se realiza una polisomnografía dentro de la normalidad y un test de latencias múltiples del sueño que es positivo, por lo que es diagnosticado de narcolepsia. Se inicia tratamiento con metilfenidato, se recomienda higiene del sueño y se programan siestas de máximo 30 minutos. Con esto el paciente es capaz de seguir una vida normal, no quedándose dormido en sus actividades cotidianas.

La cataplejía, aunque patognomónica de la narcolepsia, no está presente en todos los pacientes. Por este motivo se deben conocer las características clínicas de esta entidad ya que el tratamiento eficaz mejora la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: disomnias, narcolepsia, cataplejía, sueño, polisomnografía

Title: Pediatric narcolepsy. A case report

Abstract

The most common cause of hipersomnia in pediatric population is chronic sleep deprivation, but narcolepsy is one of the most characteristic entities.

We present a case of a 6 year old boy with a one-year history of excessive daytime somnolence, cataplexy, and palpebral ptosis when performing an action maintained in time, with the rest of the physical examination without significant findings. A polysomnography is performed with a normal result, and a multiple sleep latency test gives the diagnosis of narcolepsy. Treatment with methylphenidate is started and the patient receives sleep hygiene recommendations and 30-minute naps are programmed. This allows the patient to follow a normal life, not falling asleep in daily activities.

Cataplexy, although pathognomonic of narcolepsy, is not present in every patient. Therefore the clinical features of this entity must be known as its effective treatment improves the quality of life of patients.

Keywords: dysomnias, narcolepsy, cataplexy, sleep, polysomnography

Introducción

La duración ideal del sueño es aquella que permite realizar las actividades diarias con normalidad. Las disomnias son la alteración en la cantidad, la calidad o el horario del sueño. La hipersomnia por su parte es la necesidad imperiosa de quedarse dormido con incremento de la somnolencia diurna y típicamente es un síntoma de otros trastornos¹.

Aunque la causa más frecuente de hipersomnia en la población pediátrica es la privación crónica del sueño¹, la narcolepsia

es su ejemplo más representativo por lo características que son sus manifestaciones clínicas. La narcolepsia cursa con una somnolencia diurna excesiva, episodios de cataplejía, alucinaciones hipnagónicas o hipnopómpicas, episodios de parálisis del sueño y un sueño nocturno interrumpido². La cataplejía es un síntoma patognomónico de esta enfermedad y se caracteriza por una pérdida brusca del tono muscular habitualmente desencadenada por una emoción intensa, el ejercicio o la fatiga³.

Para su diagnóstico se siguen los criterios de la Clasificación Internacional de los

Trastornos del Sueño² (tabla 1). La presencia del HLA DQB1*0602 apoya el diagnóstico pero no es necesaria su presencia^{5,6}. En cuanto a las pruebas de neuroimagen, no son necesarias para el diagnóstico pero suelen realizarse para excluir las lesiones ocupantes de espacio como causas de la somnolencia⁵.

El tratamiento se basa fundamentalmente en medidas no farmacológicas como la información y educación del paciente y la familia sobre la enfermedad incluyendo énfasis en tener supervisión al realizar actividades potencialmente peligrosas, en tener unos hábitos del sueño saludables (figura 1) y en realizar siestas breves programadas a lo largo del día. También suele ser necesario el tratamiento farmacológico con medicamentos como estimulantes (metilfenidato), antidepresivos y el oxibato sódico¹.

Caso clínico

Niño de seis años de edad que acude al servicio de neurología pediátrica por presentar somnolencia diurna de un año de evolución.

Como antecedentes personales se trató de un embarazo a término y parto normal sin problemas perinatales. Ha presentado un desarrollo psicomotor y lenguaje normales. Padece de rinitis alérgica y atopia, en tratamiento con budesonida y cetirizina.

Presenta alergia a los frutos secos. No refiere antecedentes familiares de interés.

En la anamnesis inicial el familiar del paciente reconoce siestas diarias a horas inadecuadas y gran facilidad para quedarse dormido en cualquier lugar (como en el coche, el colegio o mientras come) Las siestas no le impiden al niño conciliar el sueño nocturno. Como sintomatología asociada refiere episodios de temblores de miembros inferiores seguido de risa inmotivada con caída al suelo por sueño inmediato.

Durante la exploración, si está realizando una acción mantenida mucho tiempo (de pie sin hacer nada o en la exploración de la motilidad ocular cuando mantiene la mirada vertical hacia arriba) aparece ligera ptosis palpebral que cede cuando se le estimula. El resto de la exploración física es normal, incluyendo el lenguaje, los pares craneales, el tono, la fuerza, el trefismo, los reflejos osteotendinosos, la marcha y el cerebelo.

Inicialmente se solicita una analítica donde únicamente destaca una anemia ferropénica que recibió tratamiento. Posteriormente se solicitó una valoración por otorrinolaringología donde observaron una hipertrofia adenoidea del 20% y rinitis alérgica, sin impresionar de apnea del sueño. Asimismo, una valoración por oftalmología que fue normal.

Tabla 1 Criterios diagnósticos de la narcolepsia según la Clasificación Internacional de Desórdenes del Sueño²

Criterio	Narcolepsia tipo 1 [*]	Narcolepsia tipo 2 [*]
Somnolencia diurna excesiva al menos 3 meses	Presente	
Cataplejía	Presente	No presente
Hipocretina en LCR	< 110 pg/mL	Normales
TLMS	< 8 minutos	< 8 minutos
PSG y TLMS	Dos entradas en fase REM en < 15 minutos en el TLMS o Una entrada en fase REM en < 15 minutos en el TLMS y otra en la PSG	

^{1*}El diagnóstico de narcolepsia tipo 1 se confirma cumpliendo la presencia de cataplejía o niveles bajos de hipocretina, además de la presencia de todos los demás criterios reseñados ^{2*}El diagnóstico de narcolepsia tipo 2 requiere que se cumplan todos los criterios reseñados²
 LCR: líquido cefalorraquídeo. PSG: polisomnografía. TLMS: test de latencia múltiple del sueño.

Posteriormente se realizó un estudio polisomnográfico dentro de la normalidad, sin observar alteraciones electroencefalográficas o eventos respiratorios valorables durante la prueba.

Finalmente, el test de latencias múltiple del sueño obtuvo una latencia del sueño media de 4,3 minutos y 3 SOREM (sueño nocturno, 1ª y 3ª siestas), siendo dichos resultados compatibles con un test de latencias múltiple positivo.

El paciente es diagnosticado de narcolepsia tipo 1. Se recomienda higiene del sueño (figura 1). Asimismo, se inicia tratamiento con metilfenidato 18mg por la mañana.

Con esto presenta una mejoría clínica, no quedándose dormido en el colegio ni en-

contrándose somnoliento salvo cuando va en coche.

Discusión

Ante un síntoma guía como la hipersomnancia debe realizarse un diagnóstico diferencial entre múltiples trastornos del sueño, incluyendo la narcolepsia, pero siendo la causa más frecuente la privación crónica del sueño¹.

Además la hipersomnancia se puede manifestar de distintas maneras según la edad del paciente, pues en preescolares y escolares puede cursar con hiperactividad, impulsividad, agresividad o alteraciones en la concentración, mientras que en adolescentes es más habitual la dificultad para iniciar y mantener la actividad motora o la caída de

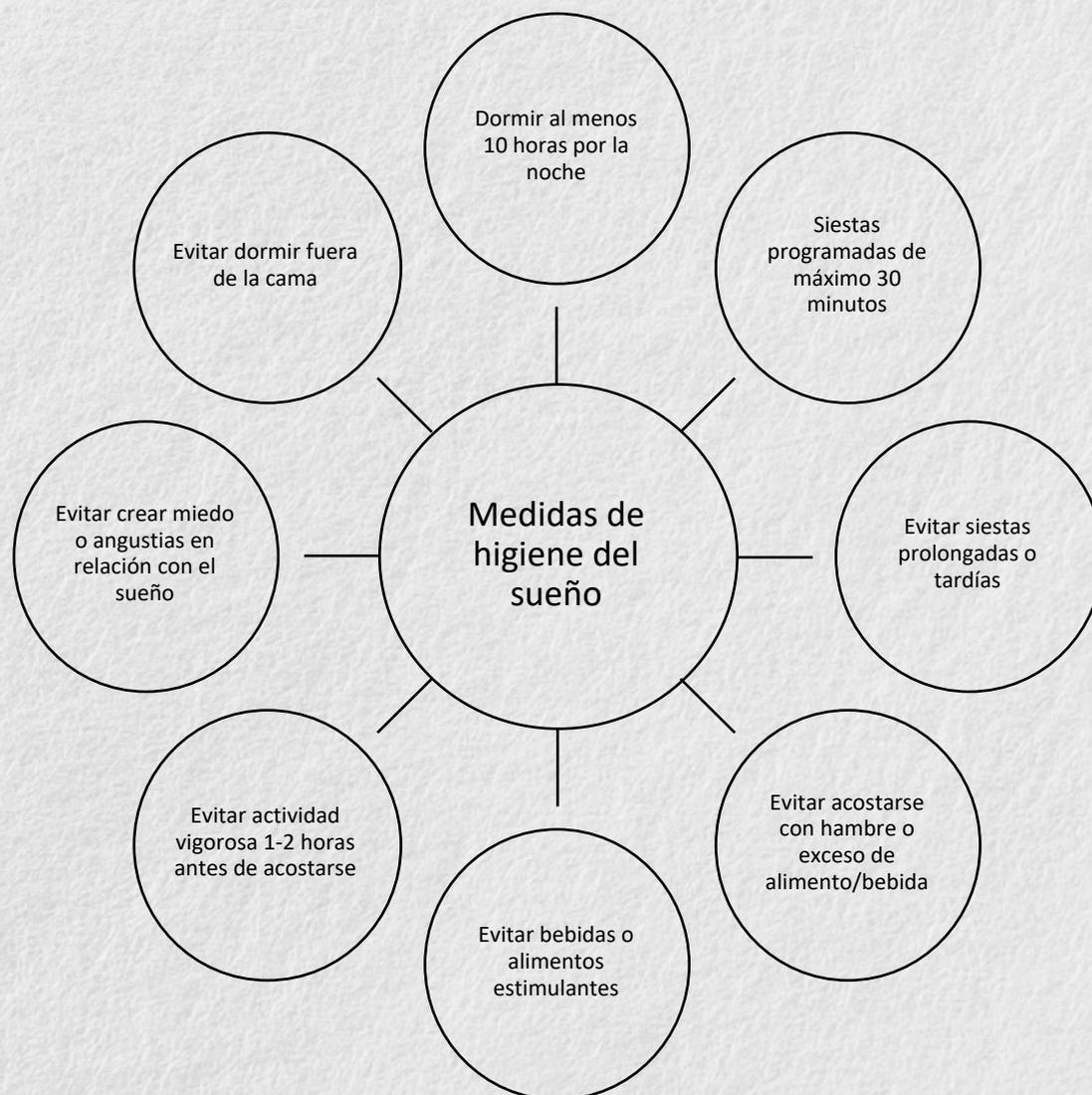


Figura 1. Medidas de higiene del sueño. Adaptado de ⁴

párpados¹.

En nuestro paciente se debe resaltar que, a pesar de tener una somnolencia diurna excesiva, tenía un descanso nocturno adecuado, lo cual permite descartar a la privación crónica del sueño como causa de la hipersomnia.

Apoyando el diagnóstico, nuestro paciente también presenta un dato patognomónico de la enfermedad: la cataplejía, manifestada en este caso como caída al suelo y sueño tras episodios de risa.

En cuanto al establecimiento del diagnóstico definitivo, en primer lugar, es necesario descartar otras entidades como se ha hecho en nuestro caso con la valoración otorrinolaringológica y oftalmológica.

El diagnóstico de certeza lo dio el test de

latencias múltiples del sueño, como es de esperar. Cabe destacar que en nuestro caso no se realizaron otras pruebas habituales como la concentración de hipocretina por no estar disponible ni estudios de neuroimagen por no considerarse necesarios, aunque hay autores que recomiendan la realización sistemática de ambos^{7,8}.

La mejoría y evolución de nuestro paciente fue la habitual al seguir el tratamiento basado en los tres pilares fundamentales: la higiene del sueño, las siestas programadas y los psicoestimulantes. Con ello se consiguió una gran mejoría en la calidad de vida permitiéndole pasar de siestas diarias a horas inadecuadas a poder llevar una vida prácticamente normal, puesto que es habitual que los niños presenten dificultades psicosociales debido a la enfermedad^{9,10}.

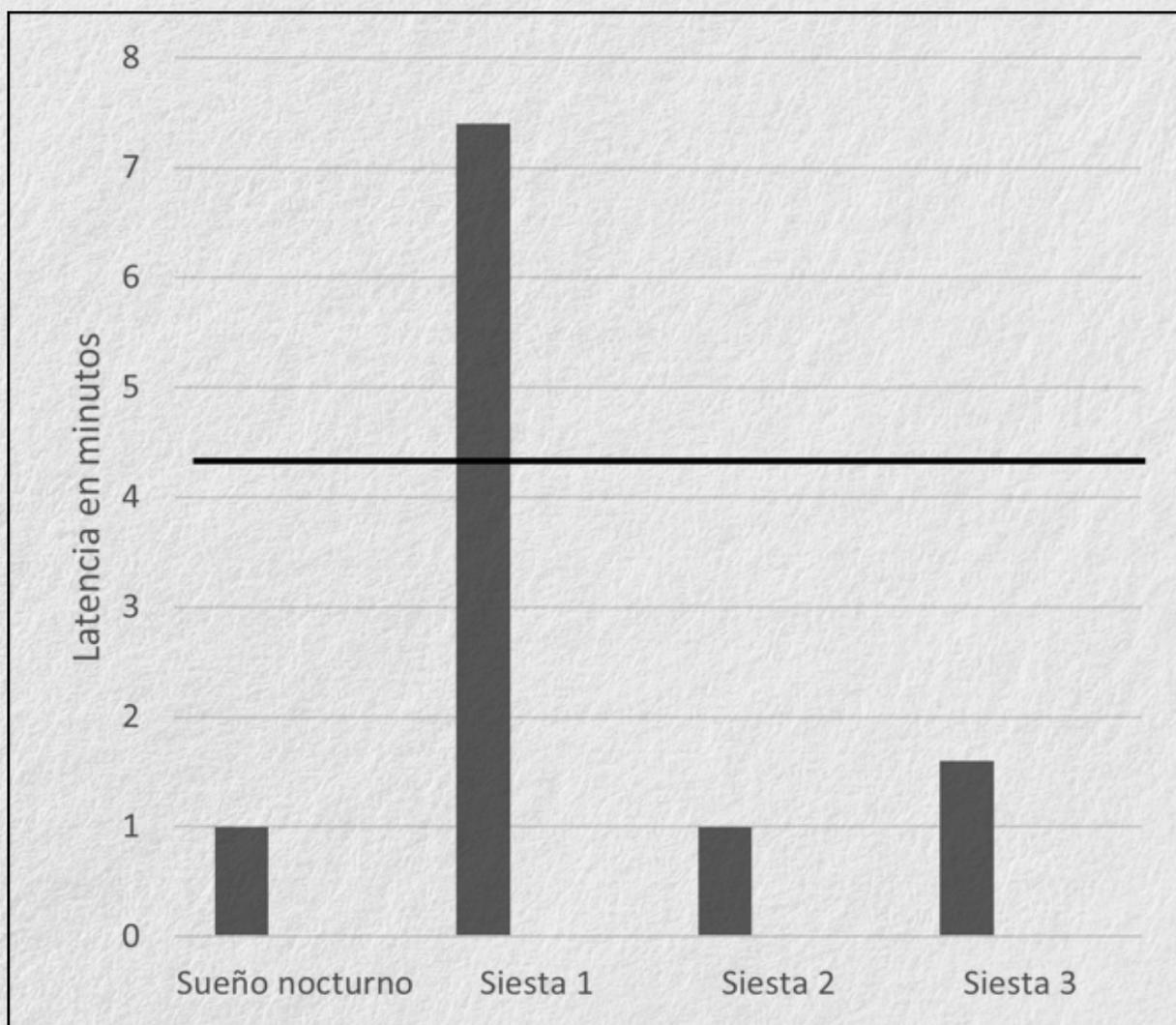


Figura 2: Test de latencia múltiple del sueño (TLMS) del paciente. La línea horizontal negrita representa la media del TLMS, que fue de 4,3 minutos

Conclusión

La presencia de la cataplejía en nuestro paciente permitió tener una alta sospecha clínica de narcolepsia pues se trata de un síntoma patognomónico, pero debe tenerse en cuenta que este no siempre está presente. Por este motivo se deben conocer adecuadamente las características clínicas de esta entidad para poder diagnosticarla y tratarla adecuadamente pues esto permite mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Bibliografía

1. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos del Sueño en la Infancia y Adolescencia en Atención Primaria. Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos del Sueño en la Infancia y Adolescencia en Atención Primaria. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Laín Entralgo; 2011. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N.º 2009/8
2. Sateia MJ. International classification of sleep disorders, third ed. *Chest* 2014; 146:1387-1394
3. Serra L, Montagna P, Mignot E, Lugaresi E, Plazzi G. Cataplexy features in childhood narcolepsy. *Mov Disord* 2008; 23:858-865
4. Grupo Pediátrico de la Sociedad Española de Sueño (SES) y Grupo de Sueño de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP). Medidas preventivas de los problemas del sueño desde el nacimiento hasta la adolescencia. *Acta Ped Esp* 2010; 68:167-173
5. Nevsimalova S. Narcolepsy in childhood. *Sleep Med Rev* 2009; 13:169-180
6. Hor H, Kutalik Z, Dauvilliers Y, Valsesia A, Lammers GJ, Donjacour CE et al. Genome-wide association study identifies new HLA class II haplotypes strongly protective against narcolepsy. *Nat Genet* 2010; 42:786-789
7. Merino-Andreu M, Martínez-Bermejo A. Narcolepsy with and without cataplexy: an uncommon disabling and unrecognized disease. *An Pediatr (Barc)* 2009; 71:524-534
8. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000; 355:39-40
9. Hood BM, Harbord MG. Paediatric narcolepsy: complexities of diagnosis. *J Paediatr Child Health* 2002; 38:618-621
10. Stores G, Montgomery P, Wiggs L. The psychosocial problems of children with narcolepsy and those with excessive daytime sleepiness of uncertain origin. *Pediatrics* 2006; 118:e1116-e1123

Antecedentes familiares de litiasis en tres tipos de malformaciones renales

Víctor M. García Nieto¹, Matilde Gil Villena², Teresa Moraleda Mesa³, Patricia Tejera Carreño⁴, Pedro Arango Sancho⁵, María Isabel Luis Yanes², María Dolores Rodrigo Jiménez⁶, Margarita Monge Zamorano⁷

¹Nefrólogo pediátrico. Coordinador del Grupo de Historia de la Asociación Española de Pediatría, Santa Cruz de Tenerife. ²Hospital Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife. ³Hospital Poniente, Almería. ⁴Hospital Materno-Infantil de Las Palmas. ⁵Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. ⁶Hospital Son Espases, Palma de Mallorca. ⁷Centro de Salud de Tacoronte, Tenerife

Resumen

Introducción. Se ha comunicado que la causa de la susceptibilidad a la litiasis en niños portadores de anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario (CAKUT) es la estasis de la orina, el flujo urinario reducido y las infecciones del tracto urinario en la que *Proteus* es el microorganismo más involucrado. La frecuencia de anomalías genitourinarias en niños con urolitiasis se sitúa entre 19,1 % y 29,8 %. Se han publicado varios artículos en los que se ha comunicado una alta frecuencia de anomalías metabólicas causantes de cálculos tanto en niños con estenosis pieloureteral como con reflujo vesicoureteral pero, en ningún caso, se ha citado la causa ni se ha estudiado a los familiares de los pacientes.

Objetivos. Demostrar si en pacientes diagnosticados de agenesia renal, estenosis pieloureteral y reflujo vesicoureteral, la frecuencia de urolitiasis es superior en sus familiares que en los de los niños sanos. Comprobar si la frecuencia de anomalías metabólicas causantes de cálculos es elevada en niños con las dos primeras de esas malformaciones citadas y en sus padres.

Pacientes y métodos. Estudio retrospectivo en el que se incluyeron 40 pacientes diagnosticados de agenesia renal, 47 de estenosis pieloureteral y 33 de reflujo vesicoureteral. Para su inclusión en el estudio, se debían conocer los antecedentes familiares de litiasis de primera y segunda generación y tener realizada, al menos, una ecografía renal. Ninguno de los pacientes era portador de cálculos ecográficos o habían eliminado cálculos. Para los pacientes diagnosticados de dos de las tres malformaciones incluidas (agenesia renal y estenosis pieloureteral) se recogieron, cuando fue posible, los valores de los cocientes cal-

cio/creatinina, citrato/creatinina y calcio/citrato, así como la calciuria y la citraturia de sus padres. Se realizó una encuesta a los familiares de 82 niños sin antecedentes de malformación renal que acudieron a la revisión ordinaria en sus respectivos Centros de Salud de la isla de Tenerife.

Resultados. La frecuencia de hipercalcemia en niños con agenesia renal unilateral fue de 25,4 %. Si se añaden los casos con hipocitraturia y con cociente calcio/citrato elevado, la frecuencia de alteraciones metabólicas causantes de urolitiasis en pacientes con agenesia renal ascendió a 51,7 %. En la otra serie constituida por niños con estenosis pieloureteral, al final del seguimiento existía hipercalcemia en el 26,8 % de los casos; sumando todas las anomalías causantes de cálculos, la frecuencia se elevó a 53,6 %.

La frecuencia de las anomalías metabólicas causantes de cálculos determinadas en los padres de los pacientes fue muy elevada, del orden de 78,3 % (estenosis pieloureteral) y 80 % (agenesia renal).

La prevalencia de urolitiasis en familiares de primer y segundo grado de todos los pacientes incluidos en este estudio, se sitúa en un estrecho margen que oscila entre 60 % (agenesia renal) y 63,6 % (reflujo vesicoureteral); estenosis pieloureteral 61,7 %. La frecuencia de dichos antecedentes en nuestra población de niños sanos fue de 28,1%; las diferencias fueron estadísticamente significativas.

En la estenosis pieloureteral y el reflujo vesicoureteral los antecedentes de litiasis fueron mucho más frecuentes en la familia materna (72,4 % en la estenosis y 71,4 % en el reflujo). Asimismo, los episodios de litiasis habían sido mucho más frecuen-

tes en las madres que en los padres de los pacientes. En la agenesia renal no existían esas discrepancias según sexos, de tal modo que la frecuencia de urolitiasis fue similar en las familias paterna y materna y en ambos padres.

Conclusiones. Nuestros resultados apoyan la hipótesis de que existe una conexión etiológica de índole genética entre litiasis o prelitiasis en adultos y las tres malformaciones nefrourológicas estudiadas en niños.

Palabras clave: Agenesia renal, estenosis pieloureteral, reflujo vesicoureteral, hipercalcemia, hipocitraturia, bases genéticas de las malformaciones renales, litiasis renal

Abstract

Introduction. It has been reported that children suffering from congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) are more susceptible to renal lithiasis because of urinary stasis, a decreased flow of urine and urinary tract infections, most frequently *Proteus*. The prevalence of genitourinary malformations in children suffering from renal lithiasis is 19.1 % to 29.8 %. Several articles have been published in which a high frequency of metabolic abnormalities causing stones has been reported both in children with ureteropelvic junction obstruction and vesicoureteral reflux, but in no case has the cause been cited nor have the relatives of the children been studied.

Objective. To compare children suffering from renal agenesia, ureteropelvic junction obstruction or vesicoureteral reflux and their families, with healthy child and theirs. We study if metabolic anomalies causing renal lithiasis are more prevalent in children with renal agenesia or vesicoureteral reflux.

Patients and methods. Retrospective study including 40 patients suffering renal agenesia, 47 suffering ureteropelvic junction obstruction and 33 suffering vesicoureteral reflux. To be included in this study it was necessary to have recorded a renal sonography and their familiar lithiasis antecedents from first and second generation in their files. No children have sonographic lithiasis or had stone expulsion. Calcium/creatinine, citrate/creatinine and calcium/citrate rates were determined in children suffering from renal agenesia and ureteropelvic junction

obstruction, when it was possible. Calciuria and citraturia was analyzed in their parents. A survey was carried out on the relatives of 82 children with no CAKUT history who attended the regular health controls at their respective Health Centers on the island of Tenerife.

Results. Hypercalciuria prevalence in children with unilateral renal agenesia was 25.4 %. Metabolic disturbances causing urolithiasis in patients with this malformation increased to 51.7 % when hypocitraturia and a high calcium/citrate rate were included. 26.8 % of children suffering from ureteropelvic junction obstruction exhibited hypercalciuria at the end of follow up; adding all the anomalies causing stones, the frequency rose to 53.6 %.

Metabolic disturbances causing renal lithiasis prevalence was very high in the parents studied (78.3 % in parents from children with ureteropelvic junction obstruction and 80 % in parents from children with renal agenesia).

Urolithiasis prevalence in first and second degree relatives from all our patients in this study was 60 % in relatives of renal agenesia children, 61.7 % in relatives from children with ureteropelvic junction obstruction and 63.6 % in relatives of vesicoureteral reflux children. The prevalence of a history of urolithiasis in relatives of healthy children was 28.1%; the differences were statistically significant.

A history of renal lithiasis was much more common in the maternal relatives from patients with ureteropelvic junction obstruction (72.4 %) and with vesicoureteral reflux (71.4 %). Likewise, episodes of urolithiasis were much more frequent in the mothers than in the fathers of the patients. We do not find any difference between father and mother or mother relatives or father ones from children with renal agenesia.

Conclusions. Our results point to a genetic etiological connection between lithiasis or prelitiasis in adults and these three types of CAKUT in children.

Key words: Renal agenesia, ureteropelvic junction obstruction, vesicoureteral reflux, hypercalciuria, hypocitraturia, genetic basis of renal malformations, renal lithiasis

Introducción

La asociación entre urolitiasis y anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario (CAKUT: *Congenital anomalies of the kidney and urinary tract*) se conoce en niños y adultos desde la década de los años 20 del siglo pasado¹. Se ha comunicado que la causa de la susceptibilidad a la litiasis en estos casos es la estasis de la orina², el flujo urinario reducido y las infecciones del tracto urinario en la que *Proteus* es el microorganismo más involucrado³. En general, se supone que la estasis de la orina tiene un papel importante en la patogenia de la nefrolitiasis asociado a una anatomía renal distorsionada debido a un lavado tardío de los cristales y al riesgo de infecciones urinarias. La frecuencia de anomalías genito-urinarias en niños con urolitiasis se sitúa entre 19,1 %⁴ y 29,8 %⁵. Sin embargo, la relación patogénica exacta entre la urolitiasis y las CAKUT sigue sin estar clara.

La agenesia renal unilateral representa el 5 % de las malformaciones CAKUT. Se define como la ausencia congénita de tejido parenquimatoso renal y surge de un error en la organogénesis. Se cree que múltiples factores están implicados en la patogenia de la agenesia renal, incluidas mutaciones en varios genes importantes en el desarrollo renal⁶. La mayoría de los pacientes son asintomáticos, por lo que generalmente se diagnostica de manera incidental como resultado de una ecografía prenatal o como parte de una evaluación de una infección del tracto urinario. La agenesia renal unilateral puede acompañarse de otras CAKUT (32 %) entre las que el reflujo vesicoureteral es el hallazgo más común (24 % de los pacientes)⁷.

Como en otras anomalías CAKUT, en pacientes con agenesia renal unilateral de la infancia se ha observado la formación de cálculos renales^{1,2,8}.

La incidencia de cálculos en un riñón único en varias series grandes de pacientes adultos tratados por litiasis es baja (2,6 % a 5,3 %).

En la estenosis pieloureteral, el mecanismo fisiopatológico de la formación y crecimiento de los cálculos se ha relacionado con la estasis urinaria y la infección, como ya se ha indicado. La incidencia de urolitiasis en pacientes con estenosis pielourete-

ral es del orden de 16-44,7 %. Se ha comunicado que el riesgo de formar cálculos en estos pacientes se incrementa hasta 70 veces. En 1995, Husmann et al. describieron que el 70 % de los pacientes con esa malformación que habían eliminado cálculos distintos de los de estruvita (infecciosos), eran portadores de una anomalía metabólica identificable que podía originar los cálculos⁹. En otro trabajo posterior, se citó que la hipercalciuria era la anomalía metabólica más frecuentemente observada en niños con estenosis pieloureteral¹⁰, aunque la presencia de otras anomalías metabólicas también es factible como hipocitraturia e hiperoxaluria^{11,12}. En estos cuatro estudios no se registraron los antecedentes familiares de litiasis⁹⁻¹².

La incidencia de cálculos en pacientes pediátricos con reflujo vesicoureteral es de aproximadamente 0,5 %¹³, mientras que se ha estimado que la prevalencia de reflujo en pacientes pediátricos con cálculos renales se sitúa entre 4,1 y 8,5 %^{4,13,14}, mucho mayor que en la población normal (menos del 1%)¹⁵. En varios artículos se ha confirmado esta asociación^{16,17}. A partir de 2012 se han publicado varios artículos que han confirmado que la frecuencia de hipercalciuria e hiperuricosuria es superior en niños con reflujo vesicoureteral que en los controles, aunque sus parientes no fueron estudiados¹⁸⁻²⁰. En 1997 Köhler et al. realizaron un estudio definitivo que estableció que existe una mayor predisposición a padecer cálculos renales en pacientes con reflujo vesicoureteral, aunque éste ya se haya solucionado. Se estudiaron retrospectivamente 115 pacientes (16 V, 99M) con edades ubicadas entre 16 y 60 años (mediana 28 años), que habían sido diagnosticados entre 1967 y 1984 de reflujo vesicoureteral. En 101 casos existían datos de nefropatía de reflujo. Se registraron un total de 38 cálculos renales en 21 pacientes (18 %), de los cuales catorce eran completamente asintomáticos⁵⁹. La frecuencia es, en definitiva, mayor en adultos con reflujo vesicoureteral que en niños con la misma patología.

Pacientes y métodos

Estudio retrospectivo en el que se incluyeron 120 pacientes diagnosticados de una de las siguientes malformaciones CAKUT, a saber, agenesia renal, estenosis pielou-

reteral y reflujo vesicoureteral. Para su inclusión en el estudio, se debían conocer los antecedentes familiares de litiasis de primera y segunda generación y tener realizada, al menos, una ecografía renal. Ninguno de los pacientes era portador de cálculos ecográficos. Se recogió en todos los casos el grado de parentesco tanto por la vía paterna como por la materna. Para ello, se procedió de forma retrospectiva a la revisión de las historias clínicas procedentes del archivo de nuestro hospital.

En dos de las tres malformaciones incluidas en el estudio (agenesia renal y estenosis pieloureteral) se recogieron, cuando fue posible, los valores de los cocientes calcio/creatinina, citrato/creatinina y calcio/citrato, así como la calciuria y la citraturia de sus padres.

Por otra parte, se realizó una encuesta a los familiares de 82 niños sin antecedentes de malformación renal que acudieron a una revisión ordinaria en sus respectivos Centros de Salud de la isla de Tenerife. Se indagó sobre los antecedentes de urolitiasis en los padres, hermanos y familiares de segunda grado.

Se incluyeron 40 niños (21 V, 19 M) con agenesia renal. Los métodos diagnósticos, variables según el momento del diagnóstico, fueron ecografía y gammagrafía renal (DMSA). Se excluyeron los casos de displasia renal multiquística y pacientes portadores de un riñón único en relación con una nefrectomía del órgano contralateral. Además del lado del riñón ausente, se recogieron las edades al diagnóstico y al final del periodo de seguimiento.

Se incluyeron en el estudio 47 pacientes (30V, 17M) diagnosticados y tratados quirúrgicamente en nuestro hospital de obstrucción de la unión pieloureteral unilateral desde 1980 a 2016. Se consideró necesario para el diagnóstico que el renograma diurético fuera considerado obstructivo acompañado de una ecografía renal compatible. En los casos más antiguos en los momentos que no se realizaba aún la ecografía renal, se exigía la realización de una urografía endovenosa. Se excluyeron doce pacientes con otras patologías renales asociadas. Se recogieron las edades al diagnóstico, en el momento de la intervención y al final del periodo de seguimiento.

Asimismo, se registró si el diagnóstico se había realizado *in utero*, el lado obstruido, los métodos diagnósticos y la etiología.

Además, se incluyeron 33 niños (18 V, 15 M) diagnosticados de reflujo vesicoureteral. Se recogieron la edad al diagnóstico, la lateralidad, el grado de reflujo y los motivos por lo que se solicitó la cistografía.

Definición de hipercalciuria, hipocitraturia y riesgo litiásico. Las orinas recolectadas correspondían a muestras de orina aisladas en las que se determinó calcio, citrato y creatinina. De acuerdo con los criterios establecidos por la Asociación Española de Nefrología Pediátrica, se diagnosticó hipercalciuria en niños de entre uno y dos años cuando el cociente calcio/creatinina (UCa/UCr) fue superior a 0,47 mg/g²². Con base a los resultados de So et al., se diagnosticó hipercalciuria en niños entre dos y cuatro años cuando UCa/UCr fue mayor de 0,28 mg/mg²³. En niños mayores de cuatro años, el diagnóstico de hipercalciuria se realizó cuando el cociente UCa/UCr fue superior a 0,20 mg/mg²⁴. El criterio diagnóstico de hipocitraturia fue cuando el cociente citrato/creatinina era inferior a 250 mg/g²⁵. Se consideró riesgo litiásico cuando el cociente calcio/citrato fue superior a 0,33²⁶. Estos últimos valores de normalidad se utilizaron en los padres de los pacientes.

Valores de normalidad de la prueba de concentración y del FGFR. Los valores normales de osmolalidad urinaria máxima obtenidos tras estímulo con desmopresina varían durante el primer año de la vida. Por encima de un año de edad, se considera que el límite inferior de la normalidad es 800 Osm/Kg^{27,28}. El filtrado glomerular renal estimado (FGRe) se calculó según la fórmula de Schwartz (2009): $0,413 \times (\text{talla}/\text{Cr})$. Se consideran anormales valores inferiores a 90 ml/min/1,73m² ²⁹.

Métodos estadísticos Se realizó inicialmente la estadística descriptiva. Para estudiar la distribución de la muestra se empleó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas que seguían una distribución normal se expresaron como media y desviación estándar. Para la comparación de las diferencias entre variables con una distribución normal se utilizó la prueba de la t de Student. Para la comparación de

las diferencias entre variables con un número de sujetos menor de 15 en algunos de los grupos, se utilizó la prueba de la U de Mann-Whitney. En las tablas de contingencia para el estudio de la relación entre dos variables cualitativas se usó la prueba de la chi cuadrado con la corrección de Fisher cuando fue necesario. Un valor de probabilidad menor de 0,05 fue considerado estadísticamente significativo. Estos análisis se realizaron utilizando el programa de estadística SPSS (SPSS V 19.0, SPSS Inc., USA).

Resultados

1. Agenesia renal

1.1. Datos generales

La edad al diagnóstico fue $3,05 \pm 3,88$ meses (rango: 0-12,7; n= 40). El riñón ausente fue más frecuente en el lado izquierdo (n= 22; 55 %). La edad al final del seguimiento, fue $9,39 \pm 6,04$ años (rango: 0,16-17,9).

1.2. Función renal

Al final del seguimiento, el FGRe según la fórmula de Schwartz fue $136,4 \pm 32,6$ ml/min/1,73 m² (rango: 81,4-189; n= 19). En 2/19 casos (10,5 %), el FGRe fue menor de 90 ml/min/1,73 m². Asimismo, el valor de la osmolalidad urinaria máxima fue $930,1 \pm 172,6$ mOsm/Kg (rango: 537-1295; n= 28). Cinco pacientes mostraron un valor de osmolalidad urinaria máxima menor de 800 mOsm/Kg y fue normal en los 23 res-

tantes (82,1 %).

1.3. Anomalías metabólicas causantes de litiasis y antecedentes familiares de cálculos

En los pacientes, al final del seguimiento, el cociente calcio/creatinina estaba elevado en 11/29 casos (37,9 %), el cociente citrato/creatinina estaba reducido en 2/29 y el cociente calcio/citrato estaba incrementado en 2/29. En total, en 15/29 casos (51,7 %) existían datos compatibles con prelitiasis.

No se observaron diferencias en los valores de esos tres cocientes al dividir la muestra en función de que existieran o no antecedentes familiares de litiasis. Tampoco existían diferencias estadísticamente significativas en el FGRe pero, en cambio, si se comprobaron en la osmolalidad urinaria máxima (tabla I). Igualmente, en la tabla de contingencia en la que se estudiaba la relación cualitativa de la capacidad de concentración con los antecedentes familiares de cálculos, las diferencias fueron significativas (Fisher; p= 0,026) (tabla II).

Se anotaron antecedentes familiares de litiasis en 24 de los 40 casos de agenesia renal (60 %): primer grado (n= 4), segundo grado (n= 8) y ambos grados (n= 12). En la tabla III se recogen los familiares que habían padecido uno o más episodios de urolitiasis. En ocho casos, los antecedentes estaban presentes por la vía paterna, en ocho por la vía materna y en los ocho

Tabla I. Función renal según los antecedentes familiares de litiasis en niños con agenesia renal

	Antecedentes familiares de litiasis	Ausencia de antecedentes familiares de litiasis	P
FGRe (ml/min/1,73 m ²)	136,4 (4,05) (n= 14)	163,8 (103,4) (n= 5)	ns
Osmolalidad urinaria máxima (mOsm/Kg)	977 (155) (n= 19)	856 (320,5) (n= 9)	0,02
Edad (años)	14,3 (11,9) (n= 19)	6,30 (9,6) (n= 9)	ns

Tabla II. Relación cualitativa entre antecedentes familiares de litiasis y la capacidad de concentración renal en pacientes con agenesia renal

	Antecedentes familiares de litiasis	Ausencia de antecedentes familiares de litiasis
Capacidad de concentración normal	18	5
Capacidad de concentración reducida	1	4

restantes por ambas vías. En 16/24 de los casos (66,7 %) habían tenido cálculos uno o ambos de los progenitores (padre= 8; madre= 7), además de un hermano.

En 10 familias se pudo medir la calciuria y la citraturia de los padres de los niños. En ocho familias (80 %) se comprobaron anomalías metabólicas causantes de cálculos (padres n= 4; madre n= 2; ambos cónyuges n= 2). Las anomalías metabólicas encontradas en el padre o en la madre fueron hipercalciuria (n= 3), cociente calcio/citrato elevado (n= 2) e hipocitraturia (n= 1). En ambos padres se observaron hipercalciuria (n= 1) e hipercalciuria y cociente calcio/citrato elevado (n= 1).

2. Estenosis pieloureteral

2.1. Datos generales

La edad al diagnóstico fue $28,9 \pm 45,2$ me-

Tabla III. Familiares con litiasis renal (1º y 2º grados) de niños diagnosticados de agenesia renal

Padre	n= 2
Madre	n= 2
Abuelo materno	n= 1
Abuela materna	n= 2
Abuela paterna	n= 1
Ambos padres	n= 1
Ambos abuelos paternos	n= 1
Padre y abuelo paterno	n= 1
Padre y tío paterno	n= 1
Padre y abuelo materno	n= 1
Padre y abuela materna	n= 1
Padre, abuela materna y tías paternas	n= 1
Padre, tío paterno y tío materno	n= 1
Madre, abuelo materno y tío paterno	n= 1
Madre, abuelo paterno y tía paterna	n= 1
Madre y abuela materna	n= 2
Hermano y tía materna	n= 1
Tía paterna y abuelo paterno	n= 1
Tío y tía paternos	n= 1
Abuela paterna y abuela materna	n= 1

ses (rango: 0,05-159; n= 47). En el subgrupo de menos de seis meses se incluyeron 27 casos (57,4 %). El diagnóstico se realizó *in utero* en 35/47 casos (74,5 %).

El lado obstruido con más frecuencia fue el derecho: 24/47 casos (51,1%). En uno de los pacientes la obstrucción fue bilateral. En relación con la etiología, en 34 pacientes se trató de una estenosis (72,3 %), en diez, un vaso polar y ambas opciones en otro caso. No se pudo encontrar información en dos niños.

Los métodos diagnósticos, variables según el momento del diagnóstico, fueron ecografía y renograma diurético en la mayoría de los pacientes (n= 33; 70,2 %). En los casos más antiguos se usó la urografía endovenosa con o sin la ayuda de un renograma diurético.

La edad de la intervención fue $33,3 \pm 44,5$ meses (rango: 0,3-160). Se realizó en todos los casos una pieloplastia desmembrada según la técnica de Anderson-Hynes. Nueve casos fueron intervenidos por vía laparoscópica transperitoneal y, el resto, por lumbotomía lateral. En cinco casos, se intentó la realización de una dilatación con "balón" antes de la intervención quirúrgica definitiva. La edad al final del seguimiento, fue $127,8 \pm 65,6$ meses (rango: 20-244).

2.2. Función renal

Al final del seguimiento, el FGRe según la fórmula de Schwartz fue $125,8 \pm 22,9$ ml/min/1,73 m² (rango: 77,5-198; n= 41). En 1/42 casos (2,4 %), el FGRe fue menor de 90 ml/min/1,73 m². Asimismo, el valor de la osmolalidad urinaria máxima fue $919,8 \pm 119,7$ (rango: 490-1095; n= 43). En 5/43 pacientes la osmolalidad urinaria máxima fue menor de 800 mOsm/Kg (11,6 %).

2.3. Anomalías metabólicas causantes de litiasis y antecedentes familiares de cálculos

En los pacientes, al diagnóstico, el cociente calcio/creatinina estaba elevado en el 11,4 % de los pacientes (4/35), no se constató hipocitraturia y el cociente calcio/citrato estaba incrementado en el 25 % de los casos (8/32).

Al final del seguimiento, existía hipercal-

ciuria en 11/41 de los niños (26,8 %), hipocitruuria en siete, el cociente calcio/citrato estaba elevado en dos y existía tanto hipercalcemia como hipocitruuria en otros dos. En total, en 22/41 casos (53,6 %) existían datos sugestivos de prelitiasis.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores del cociente calcio/creatinina al final del periodo de seguimiento al distribuir a los niños en función de que existieran o no antecedentes familiares de cálculos. No obstante, estos resultados no son valorables porque se comprobó que existían diferencias según la edad. Asimismo, según los antecedentes familiares no existían diferencias entre subgrupos en el FGRe ni en la osmolalidad urinaria máxima.

Se registraron antecedentes familiares de litiasis en 29 de los 47 casos de estenosis pieloureteral (61,7 %): primer grado (n= 7), segundo grado (n= 16), ambos grados (n= 6).

En la tabla IV se recogen los familiares que habían padecido uno o más episodios de cálculos renales. En siete casos, los antecedentes estaban presentes por la vía paterna, en 21/29 por la vía materna (72,4 %) y en un caso por ambas vías. En 13/29 de los casos (44,8 %) estaban presentes uno de los dos progenitores (padre n=3, madre n= 10).

En 23 familias se pudo medir la calciuria y la citruuria de los padres de los niños. En 18/23 familias (78,3 %) se comprobaron anomalías metabólicas causantes de cálculos (nueve en los padres, cuatro en las madres y cinco en ambos cónyuges). Las anomalías metabólicas encontradas en el padre o en la madre fueron hipercalcemia (n= 9) e hipocitruuria (n= 4). En ambos padres se observaron las siguientes opciones: cociente calcio/citrato elevado (n= 2), hipercalcemia y cociente calcio/citrato elevado (n= 1), hipercalcemia e hipocitruuria (n= 1) e hipercalcemia (n= 1).

3. Reflujo vesicoureteral

3.1. Datos generales

La edad al diagnóstico fue 14,9 ± 21,4 meses (rango: 0,03-92,2; n= 33). En 16 casos el reflujo fue unilateral y en 17, bilateral.

En seis casos fue de intensidad leve (Grado I, n= 4; Grado II, n= 2), en trece de intensidad media (n= 13) y en catorce de intensidad grave (Grado IV, n= 12; Grado V, n= 2). Los métodos diagnósticos, variables según el momento del diagnóstico, fueron la cistografía convencional o la sonocistografía. Los motivos de solicitud de la cistografía fueron los siguientes: Ectasia piélica o hidronefrosis diagnosticadas *in útero* (n= 11), antecedente de una pielonefritis o de una infección urinaria no localizada (n= 10), pielonefritis o infecciones urinarias de repetición (n= 9), sepsis (n= 1), bacteriuria asintomática (n= 1), hallazgo causal (n= 1).

3.2. Función renal

Al diagnóstico, el valor de la osmolalidad urinaria máxima fue 551,1 ± 217,2 mOsm/Kg (rango: 119-897; n= 33). En 25/33 pacientes (75,8 %) el valor de osmolalidad urinaria máxima fue menor de lo normal. Se observó una relación estadísticamente

Tabla IV. Familiares con litiasis renal (1º y 2º grados) de niños diagnosticados y tratados de estenosis pieloureteral

Padre	n= 1
Madre	n= 6
Abuelo materno	n= 4
Abuela materna	n= 3
Tío paterno	n= 2
Tía paterna	n= 1
Tío materno	n= 1
Tía materna	n= 2
Padre y abuelos paternos	n= 1
Abuelo y tío paternos	n= 1
Madre y tía materna	n= 1
Abuela y tía maternas	n= 1
Madre y abuelo materno	n= 1
Madre y abuela materna	n= 1
Padre y abuela paterna	n= 1
Abuela paterna y abuelo materno	n= 1
Madre y dos tíos maternos	n= 1

significativa ($p= 0,02$) entre la intensidad del reflujo vesicoureteral y la valoración cualitativa de la capacidad de concentración (tabla V).

3.3. Antecedentes familiares de cálculos

Se registraron antecedentes familiares de litiasis en 21 de los 33 casos de reflujo vesicoureteral (63,6 %): primer grado ($n= 10$), segundo grado ($n= 8$), ambos grados ($n= 3$). Se observó una relación estadísticamente significativa ($p= 0,039$) entre los antecedentes familiares de cálculos renales y la intensidad del reflujo (Tabla VI). En los reflujo graves 11/13 (84,6 %) eran varones; en cambio, en los reflujo leves y moderados 13/20 (65 %) eran niñas. En una tabla de contingencia esas diferencias son estadísticamente significativas (prueba de chi cuadrado con la corrección de Yates: $p= 0,01$).

En la tabla VII se recogen los familiares que habían padecido uno o más episodios de cálculos renales. En cinco casos, los antecedentes estaban presentes por la vía paterna, en 15/21 por la vía materna (71,4 %) y en un caso por ambas vías. En 13/21 de los casos (61,9 %) el antecedente de cálculos renales estaba presente en uno de los dos padres, preferentemente, la madre ($n= 11$).

culos renales estaba presente en uno de los dos padres, preferentemente, la madre ($n= 11$).

4. Frecuencia de urolitiasis en los familiares de los niños sanos. Resumen de los resultados

En el caso de los niños sanos, en 20 familias de los 82 pacientes existía al menos un miembro que había padecido uno o más episodios de urolitiasis (24,3 %). En las tres malformaciones, la frecuencia familiar de urolitiasis fue estadísticamente diferente en relación con la de los niños sanos (chi cuadrado; $p < 0,001$). En la tabla VIII se expone un resumen de los resultados globales mencionados.

DISCUSIÓN

Como se ha indicado más arriba, en pacientes pediátricos con agenesia renal unilateral se ha observado la formación de cálculos renales^{1,2,8}, aunque la incidencia de cálculos en un riñón único en varias series grandes de pacientes adultos tratados por litiasis es baja (2,6 % a 5,3 %).

En nuestros pacientes con agenesia renal, la frecuencia de la hipercalciuria fue

Tabla V. Osmolalidad urinaria máxima e intensidad del reflujo vesicoureteral

	Osmolalidad urinaria máxima normal	Osmolalidad urinaria máxima reducida
Reflujo leve (grados I y II)	2	5
Reflujo moderado (grado III)	6	7
Reflujo grave (grados IV y V)	0	13

Tabla VI. Antecedentes familiares de litiasis, sexo e intensidad del reflujo vesicoureteral

	Antecedentes familiares de litiasis	Ausencia de antecedentes familiares de litiasis
Reflujo leve (grados I y II)	2 (1V, 1M)	5 (1V, 4M)
Reflujo moderado (grado III)	11 (5V, 6M)	2 (2M)
Reflujo grave (grados IV y V)	9 (7V, 2M)	4 (4V)

Tabla VII. Familiares con litiasis renal (1º y 2º grados) de niños diagnosticados de reflujo vesicoureteral

Madre	n= 10
Abuelo paterno	n= 3
Abuelo materno	n= 3
Abuela materna	n= 1
Familiares de primer y segundo grados por vía paterna	n= 2
Familiares de primer y segundo grados por vía materna	n= 1
Familiares de segundo grado por vía materna	n= 1

25,4 %. La prevalencia de hiper calciuria descrita en varios trabajos en población sana oscila entre 0,6³⁰ y 12,5 %³¹. En nuestra serie, si se añaden los pacientes con hipocitraturia y con cociente calcio/citrato elevado, la frecuencia de alteraciones metabólicas causantes de urolitiasis en niños con agenesia renal ascendió a 51,7 % (no conocemos ningún estudio que verse sobre la prevalencia de hipocitraturia o de cociente calcio/citrato elevado en una población pediátrica control). Nuestros resultados coinciden con los de un estudio multicéntrico realizado por varios grupos de nefrología pediátrica españoles en el que se observó que la prevalencia de la hiper calciuria y/o hipocitraturia en pacientes pediátricos con agenesia renal unilateral es mayor que en la población general (38,8 %). Asimismo, en este estudio, la prevalencia de urolitiasis en las familias de estos niños también fue mayor que en la población control (62,7 %)³².

La estenosis pieloureteral, como se ha indicado en la Introducción, es la malformación renal en la que existe más información sobre la incidencia de urolitiasis (16-44,7 %) y sobre la mayor frecuencia de pacientes portadores de una anomalía metabólica potencialmente causante de cálculos⁹, especialmente hiper calciuria¹⁰ aunque, también, se ha descrito la presencia de otras anomalías metabólicas litógenas como hipocitraturia e hiper oxaluria^{11,12}. Como se ha indicado, en nuestra serie, al final del seguimiento, se comprobó una eliminación urinaria de calcio incrementada en 11/41 de los niños (26,8 %), aunque sumando todas las anomalías causantes de cálculos la frecuencia se elevó a 53,6 %, que es similar a la que hemos observado en los casos de agenesia renal. Nuestro Grupo, en un trabajo firmado en 2007, demostró que la urolitiasis se asocia con hiper calciuria (63 %) en pacientes pediátricos diagnosticados de obstrucción de la unión pieloureteral; la prevalencia de hiper calciuria (60 %) y de urolitiasis (81 %) en las familias de estos niños fue mayor que en la población general. La hiper calciuria se heredó como un rasgo autosómico dominante³³.

En ambas malformaciones, resulta difícil explicar la razón por la que en algunos de los pacientes estudiados existe hipocitraturia en vez de hiper calciuria. Se ha descri-

to que, en muchos niños con hiper calciuria idiopática, la eliminación urinaria de calcio se normaliza hacia la adolescencia al tiempo que se reduce la citraturia³⁴. También se ha observado, en algunas de las familias de niños con hiper calciuria idiopática, que sus padres con o sin antecedentes de expulsión de cálculos tenían hipocitraturia y una eliminación urinaria de calcio normal. Se trataría, aparentemente, de dos caras de la misma moneda; en nuestro artículo sobre el tema se intenta dar una explicación patogénica³⁴. Además, se ha comunicado que la hiper calciuria idiopática puede asociarse a hipocitraturia en niños con prelitiasis en ausencia de acidosis tubular renal distal³⁵.

En cuanto a la tercera malformación renal estudiada, se ha indicado en la Introducción que la prevalencia de reflujo vesicoureteral en pacientes pediátricos con cálculos renales se sitúa entre 4,1 y 8,5 %^{4,13,14}. Esta frecuencia es mucho mayor que en la población control (menos del 1 %)¹⁵. En varios artículos se ha confirmado esta asociación^{16,17,21}. Del mismo modo que en los casos de estenosis pieloureteral, en algunos artículos se ha comunicado que la frecuencia de hiper calciuria e hiper uricosuria es superior en niños con reflujo vesicoureteral que en los controles, aunque sus parientes no fueron estudiados¹⁸⁻²⁰. En un trabajo publicado por nuestro Grupo en 2003 se observó que la prevalencia de hiper calciuria era mayor en pacientes pediátricos con reflujo vesicoureteral que en la población general (58,7 %). Además, uno ambos padres tenía hiper calciuria en 27 de 46 familias (58,7 %). Por ello, la urolitiasis en pacientes con esta malformación debe tener principalmente un origen metabólico. La hiper calciuria se heredó como un rasgo autosómico dominante aunque con mayor probabilidad de heredarse a partir de la madre³⁶.

En suma, la prevalencia de urolitiasis en familiares de primer y segundo grado de los pacientes

Incluidos en este estudio se sitúa en un estrecho margen que oscila entre 60 % (agenesia renal) y 63,6 % (reflujo) (tabla VIII). La frecuencia observada en nuestra población control de dichos antecedentes (28,1 %) es significativamente inferior a la descrita en los niños diagnosticados de

las tres malformaciones estudiadas. Los autores somos conscientes de que existe un sesgo en estos resultados puesto que en los pacientes existe la opción (no siempre concretada) de ser indagados sobre sus antecedentes familiares, mientras en la población control la entrevista se realizó en una sola ocasión. La prevalencia de urolitiasis en la población adulta ha sido extensamente tratada en la literatura médica, pero no conocemos ningún trabajo que haya estudiado simultáneamente a familiares de primer y segundo grado. En ese sentido, es notorio que la frecuencia de anomalías metabólicas causantes de cálculos determinadas en los padres de los pacientes fue muy elevada, del orden de 78,3 % (estenosis pieloureteral) y 80 % (agenesia renal) (tabla VIII).

Si nuestros resultados se confirmaran en otros estudios, se demostraría que existe una conexión etiológica entre ambas circunstancias, litiasis o prelitiasis y, al menos, las tres malformaciones nefrourológicas estudiadas. Los autores de algunos de los trabajos previos mencionados describieron la situación, es decir la presencia de hipercalciuria tanto en la estenosis pieloureteral⁹⁻¹² como en el reflujo vesicoureteral¹⁸⁻²⁰, pero no estudiaron a los padres ni a los familiares de los pacientes ni intentaron explicar el origen de la hipercalciuria o la hipocitraturia detectadas a sus pacientes.

Otra incógnita es el distinto comportamiento familiar en dos grupos de malformaciones. Así, en la estenosis pielourete-

ral y el reflujo vesicoureteral los resultados son muy similares, de tal modo que los antecedentes eran más frecuentes en la familia materna (72,4 % en la estenosis y 71,4 % en el reflujo). Asimismo, los episodios de litiasis habían sido mucho más frecuentes en las madres que en los padres de los pacientes (Tablas IV, VII y VIII). En cambio, en la agenesia renal no existían esas discrepancias según sexos, de tal modo que la frecuencia de urolitiasis era similar en las familias paterna y materna y en ambos padres (Tablas III y VIII). Aunque no sabemos si tiene relación, es necesario recordar que la diferencia básica entre ambos subgrupos de malformaciones radica en que la pérdida de nefronas es mucho mayor en el caso de la agenesia renal que en las otras dos malformaciones CAKUT. Por otra parte, los reflujos vesicoureterales moderados y graves fueron más frecuentes en los pacientes que tenían antecedentes familiares de cálculos renales (Tabla VI).

Pasando a la función renal, la relación observada entre la intensidad del reflujo vesicoureteral y la capacidad de concentración renal es conocida desde hace tiempo³⁷ (tabla V). Menos explicable, en cambio, es la relación observada en la agenesia renal entre la capacidad de concentración y los antecedentes familiares de cálculos, de tal modo que el manejo renal del agua era mejor en los pacientes con dichos antecedentes familiares (tablas I y II). La explicación de este hecho es difícil. Es posible que por razones no claras de origen genético ocurra que los pacientes con

Tabla VIII. Recopilación de los resultados obtenidos en las tres malformaciones estudiadas

	Agenesia renal	Estenosis pieloureteral	Reflujo vesicoureteral
Anomalías metabólicas causantes de cálculos en los pacientes al final del seguimiento	51,7 %	53,6 %	-
Antecedentes familiares de litiasis renal	60 %	61,7 %	63,6 %
Antecedentes predominantes	Igual frecuencia en familia paterna, materna y en ambas ramas (33,4 %)	Familia materna (72,4 %)	Familia materna (71,4 %)
Litiasis en parientes de primer grado	66,7 % (8/24 padre, 7/24 madre, 1/24 hermano)	44,8 % (3/29 padre, 10/29 madre)	61,9 % (2/21 padre, 11/21 madre)
Anomalías metabólicas causantes de cálculos en los padres de los pacientes	80 %	78,3 %	-

agenesia renal con antecedentes familiares de urolitiasis nazcan con un mayor número de nefronas en el riñón existente o que los mecanismos de hipertrofia tubular sean más eficaces.

Por otro lado, al comparar el sexo de los pacientes con reflujo leves y moderados con respecto a los graves se comprobó una mayor frecuencia de varones en estos últimos. Es un hecho conocido desde antaño que en los varones son más frecuentes los reflujo vesicoureterales graves que aparecen asociados, en muchos casos, a displasia renal unilateral³⁸.

La malformación renal en la que existe una mayor evidencia de una asociación con alteraciones metabólicas causantes de cálculos renales, es el riñón en esponja medular (enfermedad de Lenarduzzi-Cacchi-Ricci). La alteración metabólica más común en esta situación es la hipercalciuria idiopática (88 %)³⁹. En un estudio sobre el tema, 65 de los 97 pacientes (67 %) presentaban al menos un factor de riesgo para la formación de cálculos, tales como hipercalciuria, hipocitraturia, hiperuricosuria o hiperoxaluria⁴⁰.

Fabris et al. estudiaron a las familias de 50 pacientes con espongiosis medular renal; veintisiete probandos (54 %) tenían en total 59 familiares de primer y segundo grado de ambos sexos con riñón en esponja o urolitiasis⁴¹. Los autores concluyeron que su estudio aporta evidencia contundente de que la agregación familiar es común en el riñón en esponja y que tiene un patrón de herencia autosómico dominante, una penetrancia reducida y una expresión variable. La cuestión es si estos familiares tienen formas más suaves de riñón en esponja en algunos casos, o simplemente cálculos renales en otros, de manera similar a lo que hemos descrito en nuestros trabajos^{32,33,36}. En resumen, y según nuestra hipótesis, la espongiosis medular renal no sería una enfermedad renal *stricto sensu* sino otra malformación caracterizada por la dilatación de los túbulos colectores, que compartiría con otras CAKUT (reflujo vesicoureteral, estenosis pieloureteral, agenesia renal) una prevalencia mayor de hipercalciuria y/o urolitiasis en familiares transmitida genéticamente a sus descendientes. La hipótesis de que el riñón en esponja medular es una malformación

CAKUT ha sido sugerida previamente en dos estudios^{42,43}.

Por último, es importante recordar que la hipercalciuria idiopática también se ha descrito en niños diagnosticados de otra malformación renal, el riñón en herradura⁴⁴.

Como se indicó al inicio, durante muchos años, en la literatura médica se podía leer que el mecanismo fisiopatológico de la formación de cálculos renales en niños y adultos con malformaciones congénitas del tracto urinario eran la infección y la estasis urinaria. Los mecanismos han de ser necesariamente más complejos. En nuestra opinión, existe una conexión genética entre las anomalías en el desarrollo renal y la predisposición genética a la formación de cálculos renales, que está por descubrirse en los próximos años.

En ratas con formación de cálculos afectas de hipercalciuria de origen genético se ha descrito la existencia de un número mayor de receptores de vitamina D (VDR) en huesos e intestino. En un estudio realizado en humanos, Favus et al. demostraron que los monocitos periféricos de pacientes con hipercalciuria idiopática tienen un incremento de receptores de vitamina D⁴⁵, es decir, lo mismo que se ha observado en las ratas con hipercalciuria. Por lo tanto, la etiología más probable de la hipercalciuria idiopática en humanos sería un incremento en la capacidad funcional de los complejos calcitriol-VDR⁴⁶.

¿Está la vitamina D involucrada de alguna manera en el desarrollo intrauterino del riñón? En el año 2001, Wagner et al. demostraron que el producto del gen *WT1* es un factor de transcripción que activa la expresión del gen *VDR* en células renales embrionarias humanas⁴⁷. La expresión del gen *WT1* es crítica para el desarrollo genitourinario. Se ha observado que la mutación homocigota de este gen en ratones causa agenesia renal, probablemente como resultado de la pérdida de células del blastema metanéfrico⁴⁸. En humanos, mutaciones en el gen *WT1* en el síndrome de Denys-Drash se acompañan de agenesia renal. En ese artículo, Wagner et al. exploraron el posible papel del sistema endocrino de la vitamina D en la regulación del crecimiento y diferenciación de las cé-

lulas renales durante el desarrollo, ya que la regulación positiva del VDR por el factor de transcripción WT1 puede mediar la apoptosis de células renales embrionarias en respuesta al $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ⁴⁷. Son necesarios más estudios que ayuden a conocer la asociación entre los cálculos renales y las anomalías morfológicas del desarrollo CAKUT.

Bibliografía

- Ramchandani P, Pollack HM. Radiologic evaluation of patients with urolithiasis. En: *Kidney stones. Medical and surgical management*. Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM, eds. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1996, pp. 369-435
- Gambaro G, Fabris A, Puliatta D, Lupo A. Lithiasis in cystic kidney disease and malformations of the urinary tract. *Urol Res* 2006; 34:102-107.
- Griffith DP. Infection-induced renal calculi. *Kidney Int* 1982; 21:422-430
- Noe HN, Stapleton FB, Kerkins GR, Roy III S. Clinical experience with pediatric urolithiasis. *J Urol* 1983; 129:1166-1168
- Milliner DS, Murphy ME. Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:241-248
- Saisawat P, Tasic V, Vega-Warner V, Kehinde EO, Günther B, Airik R et al. Identification of two novel CAKUT-causing genes by massively parallel exon resequencing of candidate genes in patients with unilateral renal agenesis. *Kidney Int* 2012; 81:196-200
- Westland R, Schreuder MF, Ket JC, van Wijk JA. Unilateral renal agenesis: a systematic review on associated anomalies and renal injury. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28:1844-1855
- Kwon JH, Hwang EM, Choi BS, Kim YS, Bang BK, Yang CW. Development of anuria after appendectomy in a patient with a distal ureteral stone in a single kidney. *Yonsei Med J* 2007; 48:139-141
- Husmann DA, Milliner DS, Segura JW. Ureteropelvic junction obstruction with a simultaneous renal calculus: long-term followup. *J Urol* 1995; 153:1399-1402
- Husmann DA, Milliner DS, Segura JW: Ureteropelvic junction obstruction with concurrent renal pelvic calculi in the pediatric patient: a long-term followup. *J Urol* 156:741-743, 1996
- Matin SF, Stroom S B: Metabolic risk factors in patients with ureteropelvic junction obstruction and renal calculi. *J Urol* 163:1676-1678, 2000
- Tekin A, Tekgul S, Atsu N, Ergen A, Kendi S: Ureteropelvic junction obstruction and coexisting renal calculi in children: role of metabolic abnormalities. *Urology* 57:542-546, 2001
- Roberts JP, Atwell JD. Vesicoureteric reflux and urinary calculi in children. *Br J Urol* 1989; 64:10-12
- Ghazali S, Barratt TM, Williams DI. Childhood urolithiasis in Britain. *Arch Dis Child* 1973; 48:291-295
- Arant BS Jr. Vesicoureteric reflux and renal injury. *Am J Kidney Dis* 1991; 17:491-511
- Amar AD, Hutch JA, Katz I. Coexistence of urinary calculi and vesicoureteral reflux. *JAMA*. 1968; 206:2312-2313
- Lue TF, Macchia RJ, Pastore L, Waterhouse K. Vesicoureteral reflux and staghorn calculi. *J Urol* 1982; 127:247-248
- Madani A, Kermani N, Ataei N, Esfahani ST, Hajizadeh N, Khazaeipour Z et al. Urinary calcium and uric acid excretion in children with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:95-99
- Mahyar A, Dalirani R, Ayazi P, Hamzehloo S, Moshiri SA, Khoshbakht Ahmadi N et al. The association of hypercalciuria and hyperuricosuria with vesicoureteral reflux in children. *Clin Exp Nephrol* 2017; 21:112-116
- Khatun S, Rahman MH, Jahan I. Ashraf R, Hasan SK, Afroie N et al. Urinary calcium and uric acid excretion in children with UTI having vesicoureteral reflux. *Paediatr Nephrol J Bangladesh* 2022; 7:3-5.

21. Köhler J, Tencer J, Thysell H, Forsberg L. Vesicoureteral reflux diagnosed in adulthood. Incidence of urinary tract infections, hypertension, proteinuria, back pain and renal calculi. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:2580-2587
22. Ubalde E, García de Jalón A, Abad A, Loris C. Excreción urinaria de calcio en niños sanos. Estudio colaborativo multicéntrico. *Nefrología* 1988; 8:224-230
23. So NP, Osorio AV, Simon SD, Alon US. Normal urinary calcium/creatinine ratios in African-American and Caucasian children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:133-139
24. Butani L, Kalia A. Idiopathic hypercalciuria in children-how valid are the existing diagnostic criteria? *Pediatr Nephrol* 2004; 19:577-582
25. Stapleton FB, Kroovand RL. Stones in childhood. In: *Kidney stones. Medical and surgical management*. Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM, eds. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1996, pp. 1065-1080
26. Grases F, García-Ferragut L, Costa-Bauzá A, Conte A, García-Raja A. Simple test to evaluate the risk of urinary calcium stone formation. *Clin Chim Acta* 1997; 263:43-55
27. Aronson AS, Svenningsen NW. DDAVP test for estimation of renal concentrating capacity in infants and children. *Arch Dis Child* 1974; 49:654-659
28. Monnens L, Smulders Y, van Lier H, de Boo T. DDAVP test for assessment of renal concentrating capacity in infants and children. *Nephron* 1981; 29:151-154
29. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:629-637
30. Kaneko K, Tsuchiya K, Kawamura R, Ohtomo Y, Shimizu T, Yamashiro Y et al. Low prevalence of hypercalciuria in Japanese children. *Nephron* 2002; 91:439-443
31. Koyun M, Güven AG, Filiz S, Akman S, Akbas H, Baysal YE, Dedeoglu N. Screening for hypercalciuria in school-children: what should be the criteria for diagnosis? *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1297-1301
32. Garcia Nieto V, Huertes Díaz B, Escribano Subias J, Alarcón Alacio MT, Gonzalez Rodríguez JD, Cabrera Sevilla JE et al. Agenesia renal unilateral. Nuevos argumentos acerca de la relación genética entre la urolitiasis y las malformaciones renales. *An Pediatr (Barc)* 2016; 85:240-246
33. García-Nieto V, Navarro JF, Luis-Yanes MI, López-Méndez M, García-Rodríguez V. Hypercalciuria in pediatric patients with ureteropelvic junction obstruction is of genetic origin. *Scand J Urol Nephrol* 2007; 41:144-148
34. Pérez-Suarez G, Yanes MIL, de Basoa MCMF, Almeida ES, García Nieto VM. Evolution of bone mineral density in patients with idiopathic hypercalciuria: a 20-year longitudinal study. *Pediatr Nephrol* 2021; 36:661-667
35. Penido MG, Lima EM, Souto MF, Marino VS, Tupinambá AL, França A. Hypocitraturia: a risk factor for reduced bone mineral density in idiopathic hypercalciuria? *Pediatr Nephrol* 2006; 21:74-78
36. García-Nieto V, Siverio B, Monge M, Toledo C, Molini N. Urinary calcium excretion in children with vesicoureteral reflux. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:507-511
37. Walker RD 3rd, Richard GA, Fennell RS, Iravani A, Garin E. Renal growth and scarring in kidneys with reflux and a concentrating defect. *J. Urol* 1983; 129:784-778
38. Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, Gordon I, Duffy PG, Ransley PG. The characteristics of primary vesico-ureteric reflux in male and female infants with pre-natal hydronephrosis. *Br J Urol* 1997; 80:319-327
39. O'Neill M, Breslau NA, Pak CY. Metabolic evaluation of nephrolithiasis in patients with medullary sponge kidney. *JAMA* 1981; 245:1233-1236
40. Fabris A, Lupo A, Bernich P, Abaterusso C, Marchionna N, Nouvenne A, Gambaro G. Long-term treatment with potassium citrate and renal stones in medullary sponge kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1663-1668

41. Fabris A, Lupo A, Ferraro PM, Anglani F, Pei Y, Danza FM et al. Familial clustering of medullary sponge kidney is autosomal dominant with reduced penetrance and variable expressivity. *Kidney Int* 2013; 83:272-277
42. Gambaro G, Fabris A, Citron L, Tosetto E, Anglani F, Bellan F et al. An unusual association of contralateral congenital small kidney, reduced renal function and hyperparathyroidism in sponge kidney patients: on the track of the molecular basis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1042-1047
43. Fabris A, Anglani F, Lupo A, Gambaro G. Medullary sponge kidney: state of the art. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28:1111-1119
44. Raj GV, Auge BK, Assimos D, Preminer GM. Metabolic abnormalities associated with renal calculi in patients with horseshoe kidneys. *J Endourol* 2004; 18:157-161
45. Favus MJ, Karnauskas AJ, Parks JH, Coe FL. Peripheral blood monocyte vitamin D receptor levels are elevated in patients with idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4937-4943
46. Frick KK, Asplin JR, Favus MJ, Culbertson C, Krieger NS, Bushinsky DA. Increased biological response to 1,25(OH)₂D₃ in genetic hypercalciuric stone-forming rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304:F718-F726
47. Wagner KD, Wagner N, Sukhatme VP, Scholz H. Activation of vitamin D receptor by the Wilms' tumor gene product mediates apoptosis of renal cells. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1188-1196
48. Kreidberg JA, Sariola H, Loring JM, Maeda M, Pelletier J, Housman D et al. WT-1 is required for early kidney development. *Cell* 1993; 74:679-691



TRIPLE PROTECCIÓN

ProTech

Máxima diversidad de compuestos inmunoprotectores siguiendo el modelo de la leche materna.



Más información de la nueva fórmula ProTech en:
www.blemil.com/landings/formula-protech

BIBLIOGRAFÍA: 1. Demmelmair H, Prell C, Timby N, Lönnerdal B. Benefits of Lactoferrin, Osteopontin and Milk Fat Globule Membranes for Infants. *Nutrients*. 2017;9(8). 2. West CE, Kvistgaard AS, Pearson JM, Donovan SM, Peng YM, Lönnerdal B. Effects of osteopontin-enriched formula on lymphocyte subsets in the first 6 months of life: a randomized controlled trial. *Pediatric research*. 2017;92(1): 63. 3. Lönnerdal B, wKvistgaard AS, Pearson JM, Donovan SM, Peng YM. (2016). Growth, nutrition, and cytokine response of breast-fed infants and infants fed formula with added bovine osteopontin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(4): 650-7. 4. Ervey RM, Malone WT, Skelding MB, Marcon AA, Klemm-Leyer KM, O'Ryan ML, Ruiz-Palacios G, Hilty MB, Pickering LK, Prieto PA. Variability of human milk neutral oligosaccharides in a diverse population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30(2):181-92. 5. Reverri EJ, Devitt AA, Kajzer JA, Baggs GE, Borschel MW. Review of the Clinical Experiences of Feeding Infants Formula Containing the Human Milk Oligosaccharide 2-Fucosyllactose. *Nutrients*. 2018;10(10):1346. 6. Timby N, et al. Infections in Infants Fed Formula Supplemented With Bovine Milk Fat Globule Membranes. *JPGN* 2015;60:384-9. 7. Zavaleta N, Kvistgaard AS, Graverholt G, Respicio G, Gujja H, Valencia N, Lönnerdal B. Efficacy of an MFGM-enriched complementary food in diarrhea, anemia, and micronutrient status in infants. *JPGN* 2011;53:561-8.

1 Osteopontina Láctea

Primera y única gama europea con **Osteopontina Láctea**¹⁻³ con eficacia demostrada sobre:

- **Maduración del sistema inmune.**
- **Reducción en la prevalencia de procesos infecciosos.**
- **Menor uso de fármacos.**

2 HMO³⁻⁵

Oligosacárido de la leche materna.

- **Efecto simbiótico y antimicrobiano.**
- **Estimulación del sistema inmunitario.**
- **Componente prebiótico de última generación.**

3 MFGM

Membrana del Glóbulo Graso Lácteo.

- Presente en las fórmulas infantiles Blemil desde el año 2012.
- **Otitis media:** reducción de la incidencia acumulada⁶.
- **Diarrea:** reducción de la prevalencia⁷.

Con grasa láctea. Sin aceite de palma.



AVISO IMPORTANTE:
La leche materna es el mejor alimento para el lactante. Información destinada al profesional de la salud.

Blemil[®]
SIEMPRE MÁS
www.blemil.com

Visite nuestras páginas web



<https://scptfe.com/>



<https://www.pediatraslaspalmas.com/>

Medicina de precisión

Eduardo Salido

Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Canarias
CIBERER (U-740, Patología Molecular)

La medicina “personalizada” y “de precisión” son perspectivas de la Medicina que ponen el foco de atención en la diversidad del ser humano, en la individualidad de los pacientes. Aunque es una terminología relativamente reciente, ocupa un espacio de la Medicina que no es nuevo sino que más bien renombra y subraya conceptos bien conocidos y practicados, en la medida de lo posible, durante décadas o siglos. Se considera que ya Hipócrates contemplaba este principio en sus enseñanzas y otros muchos médicos famosos (Bernard, Garrod, Marañón, ...) han enfatizado esta idea, encapsulada en el aforismo “no hay enfermedades sino enfermos”.

En cada época, avances tecnológicos han propiciado una actualización de este principio y en las últimas décadas, bajo la influencia de los avances en la caracterización del genoma humano, hemos asistido a varios “lanzamientos” de términos como Medicina Personalizada, Medicina de Precisión, Medicina Estratificada y Medicina P4 para referirse a algo muy similar. En la comunicación de políticas sanitarias destaca la *Precision Medicine Initiative* del presidente Obama en 2015 (1), con contrapartidas similares en Europa (2) y España (3). Un elemento que ha contribuido a la profusión de términos para referirse esencialmente a lo mismo ha sido el agotamiento asociado a una palabra que se repite sin que la sociedad tenga percepción de haber alcanzado su objetivo. Como ocurre en áreas de negocios y mercados, cuando algo se vende por encima de su rendimiento objetivo surge la necesidad del “rebranding”. Desde el conocimiento del genoma humano y su potencial aplicación a la medicina personalizada han pasado décadas con algunos beneficios evidentes pero no tan generalizados y llamativos como habían previsto los que no habían contemplado las barreras en su implementación en el mundo real. De ahí que algunos prefieran hablar de Medicina Estratificada para referirse a lo que en realidad se está intentando aplicar actualmente (4).

Se suele definir la medicina personalizada como aquella que interpreta y actúa sobre

pacientes en función de sus riesgos individualizados de enfermedad y particularidades de respuesta a tratamientos. En más detalle, el grupo de expertos de la Unión Europea Horizon 2020 la define como un modelo de medicina que usa la caracterización individual del paciente desde el punto de vista fenotípico y genotípico para determinar la predisposición a la enfermedad, implementar acciones preventivas y ofrecer una estrategia terapéutica adecuada en el momento oportuno (2).

1. ¿Qué hay de nuevo, viejo?

Particularmente relevante en Pediatría, y más aún en la sección de Trastornos Congénitos del Metabolismo, se reconoce la contribución de A.Garrod al entendimiento de la “diátesis” en términos científicos como la individualidad bioquímica del paciente (5). Los avances en química / bioquímica de las primeras décadas del siglo 20 marcan un transición importante en Medicina. Otros avances tecnológicos claves en esta evolución han venido de la mano de la física electromagnética (pruebas de imagen), óptica (histopatología), biología celular (citogenética, patología celular) y biología molecular (genética, patología molecular). Cada uno de estos hitos tecnológicos ha permitido subir un peldaño en la estrategia de ajustar el tratamiento a los pacientes individuales, alejándonos progresivamente de un tratamiento estándar para cada enfermedad.

En esta adopción progresiva de la Medicina Personalizada destaca, por su impacto actual, el conocimiento del genoma humano. Desde la publicación de una versión inicial del genoma humano en febrero del 2001, primer producto con repercusión mediática del Human Genome Project (6) al que habían contribuido más de mil investigadores de 6 países desarrollados, se han sucedido a un ritmo vertiginoso avances tecnológicos en la secuenciación del ADN que hacen más accesible conocer la individualidad genética del paciente. De ahí que se ha asimilado el concepto

de Medicina Personalizada con el uso del conocimiento genético del individuo para guiar la prevención, diagnóstico y tratamiento de sus dolencias. La genómica nos abre una ventana a las diferencias moleculares entre pacientes, que juegan un papel muy importante en el riesgo de enfermar y ayudan a ofertar un plan preventivo y terapéutico acorde. En este sentido, la genómica ha sido una de las revoluciones más importantes en Medicina y nos plantea a los profesionales sanitarios retos significativos de actualización de nuestros conocimientos.

2. Diversidad del genoma humano

Al mismo tiempo que se ensamblaba la secuencia de referencia de un primer genoma del ser humano (con DNA procedente de unos pocos voluntarios - el 70% de las secuencias corresponden a una sola persona-) se pusieron en marcha proyectos encaminados a catalogar la diversidad del genoma de nuestra especie. Progresivamente pasamos del Human Genome Project al Human Genome Diversity Project (7), se abordaron proyectos como secuenciar 1000 genomas de 14 grupos étnicos diferentes, luego 5000 genomas... y en la actualidad la cantidad de información disponible en bases de datos sobre el genoma de nuestra especie es extraordinaria, con iniciativas como el Pangenome project (8) que secuencian con la más reciente tecnología genomas completos de cientos de individuos de poblaciones diversas.

Sabemos que, con la excepción de gemelos univitelinos, 5 de cada 1000 nucleótidos (bases) de nuestro genoma es diferente entre dos individuos tomados al azar. Estas diferencias en secuencia (variantes) no están homogéneamente distribuidas entre los 6000 millones de nucleótidos del genoma diploide humano, existiendo zonas del genoma más conservadas y otras más variables. Si consideramos el genoma haploide (el del espermatozoide y el óvulo), con aproximadamente 3000 millones de nucleótidos, en total tenemos unos 15 millones de variantes entre dos individuos, lo que nos da una idea de la diversidad de nuestros pacientes. Las zonas del genoma que codifican proteínas están más conservadas, pero representan alrededor del 1% del genoma, solamente. La mayoría de nuestro genoma, no codificante, es respon-

sable de funciones reguladoras y estructurales importantes y la variabilidad en estas regiones es también muy relevante, tal como ha puesto de manifiesto el proyecto ENCODE (9), encargado de catalogar los elementos reguladores de la expresión génica. En conjunto, si comparamos dos genomas humanos podemos esperar encontrar 5-10 millones de variantes de un solo nucleótido (SNPs), de las cuales 25-50 mil son raras (presentes en menos del 0.5% de la población), unas 10 mil están en zonas codificantes y suponen un cambio en la secuencia proteica codificada por unos 5 mil genes, y en unos 250 genes podemos encontrar mutaciones que conlleven pérdida de función. Además, existen 200-500 mil pequeñas inserciones / deleciones (indels) y numerosos cambios en número de copias (CNVs). Toda esta diversidad se ha acumulado en sucesivas generaciones, por lo que refleja nuestros ancestros y es lógico que se traduzca a mayores o menores diferencias según se comparen poblaciones y que algunas variantes sean más frecuentes en unos grupos geográficos que otros.

La relevancia de esta gran diversidad del genoma humano se pone de manifiesto en la práctica clínica cuando, con intención diagnóstica, se somete a secuenciación todo el genoma de un paciente, o incluso solo la porción codificante del mismo (exoma). De vuelta, nos encontramos con una gran lista de variantes de secuencia, en su mayoría de significado clínico incierto (VUS). Ayuda a inferir la relevancia de las variantes encontradas si se secuencian también los progenitores, pero de promedio vamos a encontrarnos unos 75 SNPs y algunos CNVs no presentes en los padres, que por tanto se han producido *de novo* durante la gametogénesis.

3. Secuenciación del ADN

Uno de los avances que más ha contribuido a la implementación de la Medicina de Precisión ha sido la accesibilidad y reducción de costes de secuenciación del ADN. En la última década hemos pasado de unos 10 mil dólares por genoma a menos de mil. La tecnología de secuenciación y genotipado de variantes de nuestro genoma se ha simplificado de tal modo que en la actualidad se puede disponer de una gran cantidad de información genética de pacientes en entornos asistenciales. Esto

ha acercado la idea de personalizar riesgos y tratamientos a la práctica clínica en numerosas áreas, la Pediatría entre ellas.

Los campos donde la secuenciación de ADN ha facilitado la medicina de precisión son sobre todo las enfermedades hereditarias, la oncología y la farmacogenética.

Dentro de las enfermedades hereditarias distinguimos aquellas infrecuentes (raras) de herencia mendeliana y las más prevalentes (diabetes, obesidad, cardiovasculares...), de determinismo complejo. El impacto de la secuenciación en el diagnóstico de enfermedades raras ha sido abismal (10). Gracias a la secuenciación de paneles de genes candidatos o bien de todo el exoma (y ocasionalmente el genoma completo) se ha hecho realidad llegar al diagnóstico de la mayoría de los trastornos congénitos del metabolismo y enfermedades neurológicas de la infancia, algo que hace unas décadas solo estaba al alcance de grandes centros internacionales. No solo la secuenciación del ADN, también los avances en otras "ómicas" (proteómica, metabolómica) ha facilitado que se implanten programas de cribado de estas metabolopatías, lo cual se ha traducido en éxitos importantes en la atención precoz de estas enfermedades y en algunos casos, como la fenilcetonuria, incluso a prevenir su desarrollo mediante intervenciones tempranas. Estos ejemplos representan el punto más alto de lo que se espera de la Medicina Personalizada: conocer la individualidad genética y metabólica del paciente y actuar para prevenir el desarrollo de la enfermedad. No obstante, la mayoría de enfermedades hereditarias mendelianas no tienen aún un tratamiento y la contribución principal de la secuenciación del ADN se limita a la precisión en el diagnóstico.

Las enfermedades de determinismo complejo son multifactoriales, intervienen factores ambientales y genéticos (poligénicos) y han sido más difíciles de abordar. Aún así, los avances en secuenciación también han facilitado proyectos ambiciosos de caracterización de correlaciones genotipo-fenotipo multifactoriales como por ejemplo el UK-Biobank (11). Cuando a ello se suman los desarrollos recientes en el campo de la computación y manejo de datos (Big Data, Machine Learning...) se están alcanzando resultados tangibles como los cálculos de

riesgo de enfermedades (PRS, *polygenic risk scores*), que sin duda van a contribuir a promover la medicina personalizada (12).

La oncología pediátrica ha sido una de las áreas más beneficiadas en la práctica de la estrategia de precisión. La secuenciación de miles de tumores ha hecho posible catalogar las mutaciones somáticas (y en una minoría de cánceres también germinales) que conducen el crecimiento tumoral (13). La identificación de estos genes conductores (*drivers*) de los diferentes tumores, colocados en el marco conceptual del avanzado conocimiento de la biología del cáncer, ha promovido una intensa carrera de búsqueda de dianas terapéuticas por parte de la industria farmacéutica. Aunque algunos genes, como P53, se han mostrado resistentes al desarrollo de soluciones terapéuticas, se ha tenido bastante éxito con el desarrollo de inhibidores selectivos de oncogenes mutados. En la actualidad, un número sustancial de cánceres infantiles tienen terapias dirigidas, que pasan por la identificación de mutaciones somáticas de genes *driver* del tumor. A pesar de que la secuenciación del ADN juega un papel primordial en la implementación de la medicina de precisión en oncología, también se han cosechado éxitos en la adecuación de un tratamiento a ambientes tumorales caracterizados desde el punto de vista fenotípico, tal es el caso de la inmunoterapia oncológica (14), de gran utilidad en tumores seleccionados por su micromedioambiente y poblaciones inmunes.

La farmacogenética es otro paradigma de la medicina de precisión. En un principio aplicada a identificar pacientes susceptibles genéticamente a sufrir reacciones adversas a fármacos, en la actualidad se hace uso de la secuencia del ADN en general para mejor caracterizar a los pacientes que se van a someter a tratamientos con fármacos de conocida variabilidad farmacocinética y de ventana terapéutica (15).

4. Barreras en la implementación de la medicina de precisión

Afortunadamente, el proyecto Genoma Humano fue promovido por agencias públicas de investigación de países desarrollados y se impuso la visión de que esta información debía estar disponible sin coste o barreras comerciales. En la mayoría de

los casos, se negó la posibilidad de patentar la secuencia de genes y desde cualquier parte del mundo con internet podemos acceder a esta cantidad ingente de información sobre el genoma del ser humano y otras especies de interés en investigación biomédica. En un principio, el hecho que la mayoría de las secuencias del genoma humano procedían de países desarrollados supuso una barrera a la implementación de la medicina personalizada en grupos étnicos minoritarios pero en la última década se ha hecho un esfuerzo notable por incluir genomas de estos grupos en las bases de datos.

No obstante, la barrera económica existe en cuanto a las capacidades de secuenciación de pacientes y acceso a atención sanitaria. Esta barrera ha hecho que la medicina de precisión contribuya a las diferencias entre países ricos y pobres y también a diferencias en la atención sanitaria entre grupos socioeconómicos distintos dentro del mismo país allá donde no existe un sistema público de salud para todos. Aún así, los avances tecnológicos en secuenciación, su abaratamiento y la reciente difusión de la secuenciación masiva como consecuencia de la pandemia Covid-19 han hecho que la altura de la barrera de acceso a la información genética se haya rebajado bastante.

La disponibilidad de la información genómica para todos los sectores socioeconómicos es solo el primer paso en la aplicación de la estrategia de medicina personalizada. Existen aún barreras importantes en la aplicación de estos conocimientos al mejor tratamiento de las enfermedades, principalmente en una mayoría de países sin atención sanitaria pública universal.

Otra barrera sobre la que debemos actuar está relacionada con la actualización de conocimientos por parte de los profesionales sanitarios y organización de sistemas de atención sanitaria, algo que merece la pena abordar seriamente.

5.- Retos profesionales en la medicina de precisión.

Los avances en el conocimiento del genoma humano se han sucedido a un ritmo acelerado y muchos de los profesionales hemos recibido una formación escasa en

Genética humana. Los programas de formación médica y especializada han sido precarios en la atención a esta revolución en el conocimiento derivada del proyecto Genoma Humano. Y por otro lado, conceptos sencillos que creíamos aprendidos “para siempre” no dejan de evolucionar al ritmo acelerado de los descubrimientos en la biología molecular de las enfermedades. No obstante, la libre disponibilidad de las secuencias del genoma y el constante desarrollo de herramientas que facilitan su interpretación hace que no haya excusa para no ponerse al día.

Esta necesidad de actualizarse en genética es más acuciante si cabe por el hecho que los pacientes de acuden a nuestra consulta pueden venir cargados de información (y desinformación) sobre posibles problemas genéticos que les afectan con un nivel de detalle que supera los conocimientos promedio de médicos en esa enfermedad concreta. En algunos países ha tenido bastante éxito una estrategia de diagnóstico genético directo al consumidor (16), en virtud del cual los pacientes pueden mandar a laboratorios comerciales una muestra con células de la boca y recibir un análisis genómico de calidad. Incluso en países como el nuestro, en que la atención sanitaria pública puede cubrir muchas de estas pruebas, las limitaciones y demoras propias del sector público hacen posible que una alternativa directa al consumidor sea competitiva.

Un reto fundamental en la interpretación de resultados genómicos es poder trasladar la información contenida en el informe genético en datos relevantes desde el punto de vista clínico, realmente útiles para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, filtrandolos de otra mucha información sobre polimorfismos y “variantes de significado incierto (VUS)” que pueden plagar dichos informes.

No faltan motivaciones para actualizarse y tampoco es complicado, dado el desarrollo actual de herramientas de acceso a esta información. Dentro de una amplia gama de opciones, destacamos las asociadas al National Center of Bioinformatics de los NIH, USA. En particular, todos los pediatras deben estar familiarizados con las búsquedas de información disponibles en CLINVAR (17, 18) y programas asociados,

como ClinGen (Clinical Genome Resource), diseñados para facilitar la incorporación de la medicina genómica en la atención sanitaria.

En ClinGen colaboran expertos clínicos e investigadores para revisar datos sobre variantes genéticas y establecer estándares en la relación entre la clínica y la genética. ClinVar recoge la información disponible sobre las variantes y las presenta en términos fácilmente entendibles. El formato de búsqueda es sencillo (simplemente se introduce el nombre del gen y la variante de interés, en nomenclatura oficial; por ejemplo AGXT p.I244T para la mutación más frecuente causante de hiperoxaluria primaria en Canarias). Este portal agrega información anonimizada de pacientes, información clínica, de laboratorio diagnóstico y de investigadores, con una red de contribuidores grandísima, extendida por todo el mundo (aunque con un mayor peso relativo norteamericano). Los datos están muy bien curados siguiendo las recomendaciones actualizadas para la estimación del determinismo patogénico de cada variante, con la finalidad de ser realmente útil en la práctica clínica. Además, está vinculado a otro recurso (Genome Connect -19-), disponible en inglés y español, orientado a informar a las familias de pacientes con trastornos genéticos.

En definitiva, los objetivos de la “Medicina de Personalizada y de Precisión” dependen de los mismo principios básicos de la buena práctica médica desde sus comienzos: conocimientos actualizados sobre las causas, mecanismos y tratamientos de las enfermedades y un interés genuino en ajustar nuestras acciones y motivaciones al paciente que tenemos delante. Nada más y nada menos.

Bibliografía

1. <https://obamawhitehouse.archives.gov/precision-medicine>
2. https://research-and-innovation.ec.europa.eu/research-area/health/personalised-medicine_en
3. <https://www.isciii.es/QueHacemos/Financiacion/IMPACT/Paginas/Plan.aspx>
4. Ashley EA: Towards precision medicine. *Nat Rev Genetics* 2016; 17:507-522.
5. Garrod A: The Huxley lecture on diathesis. *Br Med J.* 1927; 2: 967–971.
6. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409:860-921.
7. <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets>
8. <https://humanpangenome.org/>
9. <https://encodeproject.org>
10. Wright CF et al.: Genomic diagnosis of rare pediatric disease in the United Kingdom and Ireland. *New Engl J Med* 2023; 388:1559-1571.
11. <https://www.ukbiobank.ac.uk/>
12. Johansson A et al.: Precision medicine in complex diseases. Molecular subgrouping for improved prediction and treatment stratification. *J Intern Med* 2023 Apr 24. doi:10.1111/joim.13640. Online ahead of print. PMID 37093654
13. O’Dwyer PJ et al.: The NCI-MATCH trial: lessons for precision oncology. *Nat Med* 2023; 29:1349-1357.
14. Sharma P, Allison JP: Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. *Cell* 2015; 161:205-214.
15. Caudle KE: Incorporation of pharmacogenomics into routine clinical practice: the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline development process. *Current Drug Metab* 2014; 15:209-2017.
16. Fernandes Martins M, Murry LT, Telford L, Moriarty F: Direct-to-consumer genetic testing. *Eur J Hum Genet* 2022; 30:1331-1343.
17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>
18. Landrum MJ, et al: ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence. *Nucl Acids Res* 2018; 46:D1062-D1067.
19. <https://www.genomeconnect.org>

Trasplante de órganos sólidos y donación. Conceptos generales para la consulta del pediatra

Margarita Monge Zamorano¹, M^a Isabel Luis Yanes², Matilde Gil Villena², M^a José Hernández González³, Víctor M. García Nieto²

¹Pediatra. Centro de Salud de Tacoronte, Tenerife

²Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife

³Centro de Salud Laguna-Mercedes, Tenerife

Resumen

Casi la mitad de los niños que esperan un trasplante de órgano permanecen en lista de espera durante más de un año. Algunos de ellos mueren esperando. Es necesario mejorar las tasas de donación también en España. Los pediatras pueden estimular la donación mediante educación y orientación anticipada. Además, los donantes de órganos y los receptores de trasplantes y sus familias necesitan el apoyo de sus pediatras. Éstas son las razones por las que debemos conocer los principios básicos y estar actualizados en todo lo relativo a los trasplantes y donación de órganos, incluidos los aspectos clínicos, éticos y organizativos.

Palabras clave: trasplante, niños, donante, corazón, riñón, hígado

Abstract

Nearly half of children waiting for an organ transplant had waited for more than one year. Some of them died without a transplant. It is necessary to improve donation rates, also in Spain, Pediatricians may stimulate organ donation through education and anticipatory guidance. In addition, organ donors and organ transplant recipients and their families will require support from their pediatricians. These are the reasons why we need to be aware of basic and current knowledge of donation and transplantation medicine, ethics, and policies.

Key words: transplant, children, donor, cardiac, kidney, liver

Introducción. Generalidades

El trasplante de órganos sólidos a niños se ha convertido en una medida útil y cada vez más frecuente.

El primer trasplante con éxito fue realizado en 1954 por el Dr. Joseph Murray, en el Hospital de la Universidad de Harvard, Massachusetts, quien recibió el Premio Nobel en 1990. Se trataba de un trasplante de riñón entre gemelos idénticos, lo que evitaba el rechazo¹.

Posteriormente, con el descubrimiento de agentes inmunosupresores como los corticosteroides y la azatioprina en la década de 1950 y de la ciclosporina en la de 1970, se fueron consiguiendo avances progresivos. Hasta finales de la década de los 60 no se realizó el primer trasplante renal en niños².

Actualmente, cada año alrededor de 1700

niños y adolescentes reciben un trasplante de órgano en USA³.

En España, en 2022, se realizaron 81 trasplantes renales, 70 hepáticos y 37 cardiacos en menores de 18 años⁴ (figura 1).

A lo largo de nuestra vida profesional, nos vamos a encontrar algún paciente portador de un trasplante de órgano sólido. Por eso debemos tener los conocimientos suficientes para poder acompañar a los niños y a sus familias.

Además, estimular la donación de órganos es un deber ético de los médicos, también de los pediatras, ya que algunos niños necesitan un trasplante como único recurso para tener una vida en condiciones aceptables.

Aunque a veces tenemos reticencias para solicitar la donación de órganos, en el caso de las familias de los niños donantes, pue-

de facilitar el duelo a los padres, al permitir solidarizarse con el receptor y su familia, realizando una acción altruista y dando sentido al sufrimiento al proporcionar vida a otros niños⁵.

La Academia Americana de Pediatría (AAP) en su última guía de 2023, recomienda realizar una orientación anticipada sobre la donación de órganos durante las visitas de atención médica de rutina de niños y adolescentes, por ser una oportunidad educativa para informar a los padres y a los niños mayores (entre los 16 y los 19 años,). El hecho de limitar las discusiones sobre la donación a situaciones de atención al final de la vida, hace perder grandes oportunidades para educar y apoyar a las familias, y eso tiene una gran repercusión⁶.

Teniendo en cuenta que, en nuestra Comunidad, la última revisión del programa de salud en los niños y adolescentes es a los 14 años, podría ser éste un buen momento para incluir información sobre donación y trasplante de órganos por tener ya la capacidad de comprensión suficiente

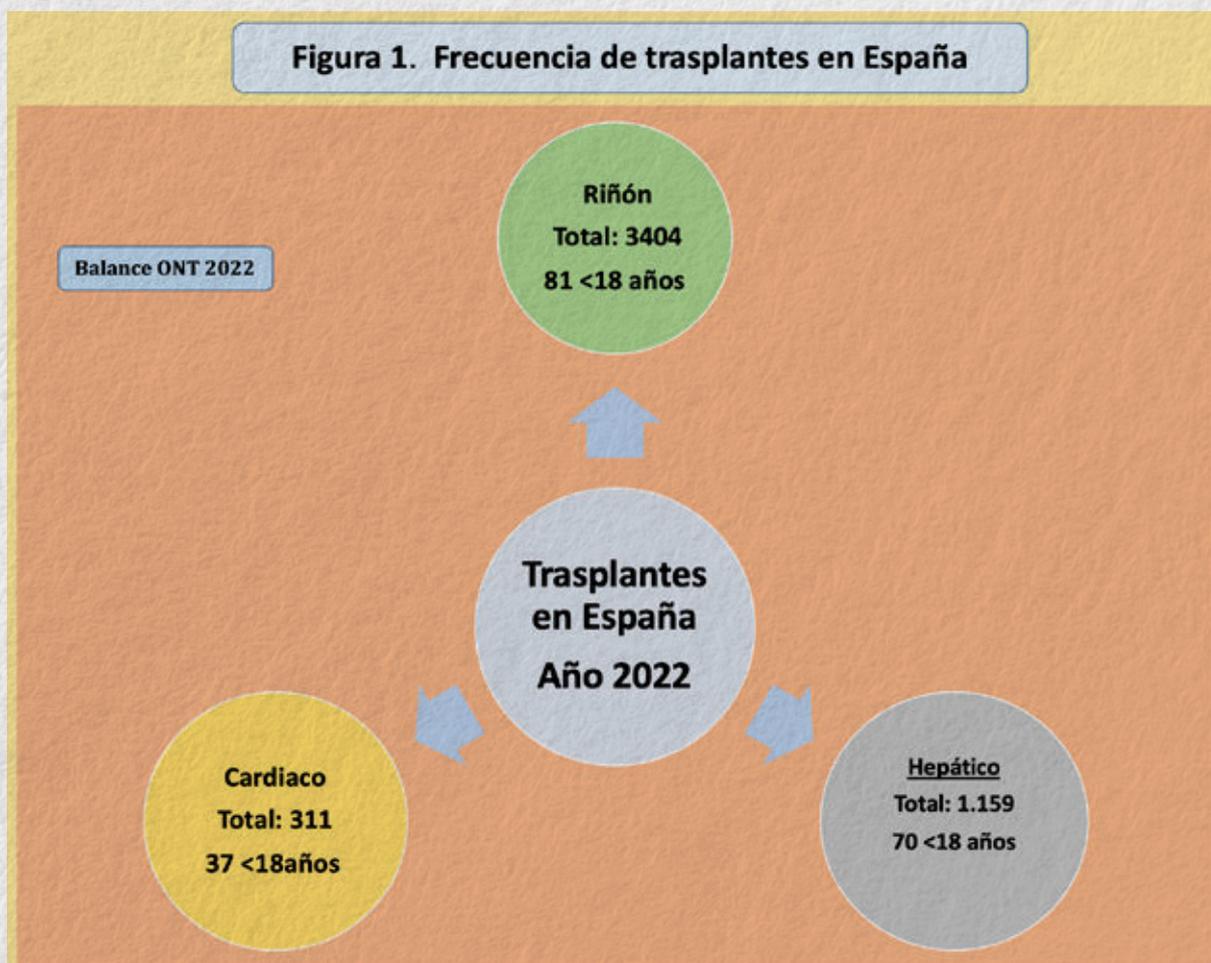
a esta edad⁷.

Para hablar de donación a las familias, sólo nos encontraremos cómodos si tenemos los conocimientos suficientes y estamos convencidos de su importancia.

Las peculiaridades de nuestro sistema de donación de órganos (universalidad, gratuidad, y eficacia) hacen que sea modélico y conocido internacionalmente como **modelo español**^{8,9} (figura 2). La Organización Nacional de Trasplantes (ONT) se creó en 1989. Desde entonces España ha pasado de 14 donantes por millón de población (pmp) a 49 donantes pmp, el índice más elevado de Europa.

A pesar de que España tiene una actividad trasplantadora muy alta (en 2022 se han realizado una media de 15 trasplantes diarios, con un total de 5.383) con cifras de donantes que duplican las de los países de nuestro entorno, más del 48 % de los niños trasplantados están en lista de espera más de un año (48 % para riñón, 41 % para corazón y 47 % para hígado). Por esto, es

Figura 1. Frecuencia de trasplantes en España



necesario incrementar el número de donantes, sobre todo en niños.

La dificultad de encontrar un donante de órgano aumenta en los niños más pequeños por varias razones:

En primer lugar, mientras que los adolescentes y niños mayores pueden recibir órganos o parte de órganos de adulto, los lactantes pequeños necesitan donantes de un tamaño similar al suyo (máximo 2,5 veces el peso del paciente, en el caso del corazón en lactantes).

En segundo lugar, las tasas de donación son menores en niños por ser la mortalidad infantil afortunadamente baja en general (entre 2,68 por 1.000 habitantes en menores de un año y 0,07 por 1.000 habitantes en niños de 10-14 años)¹⁰.

Con respecto al tipo de donante, puede ser fallecido, o en el caso de riñón, cada vez más, se está generalizando el riñón de donante vivo (habitualmente, los padres), aunque no siempre es posible (incompatibilidad o sensibilización del receptor

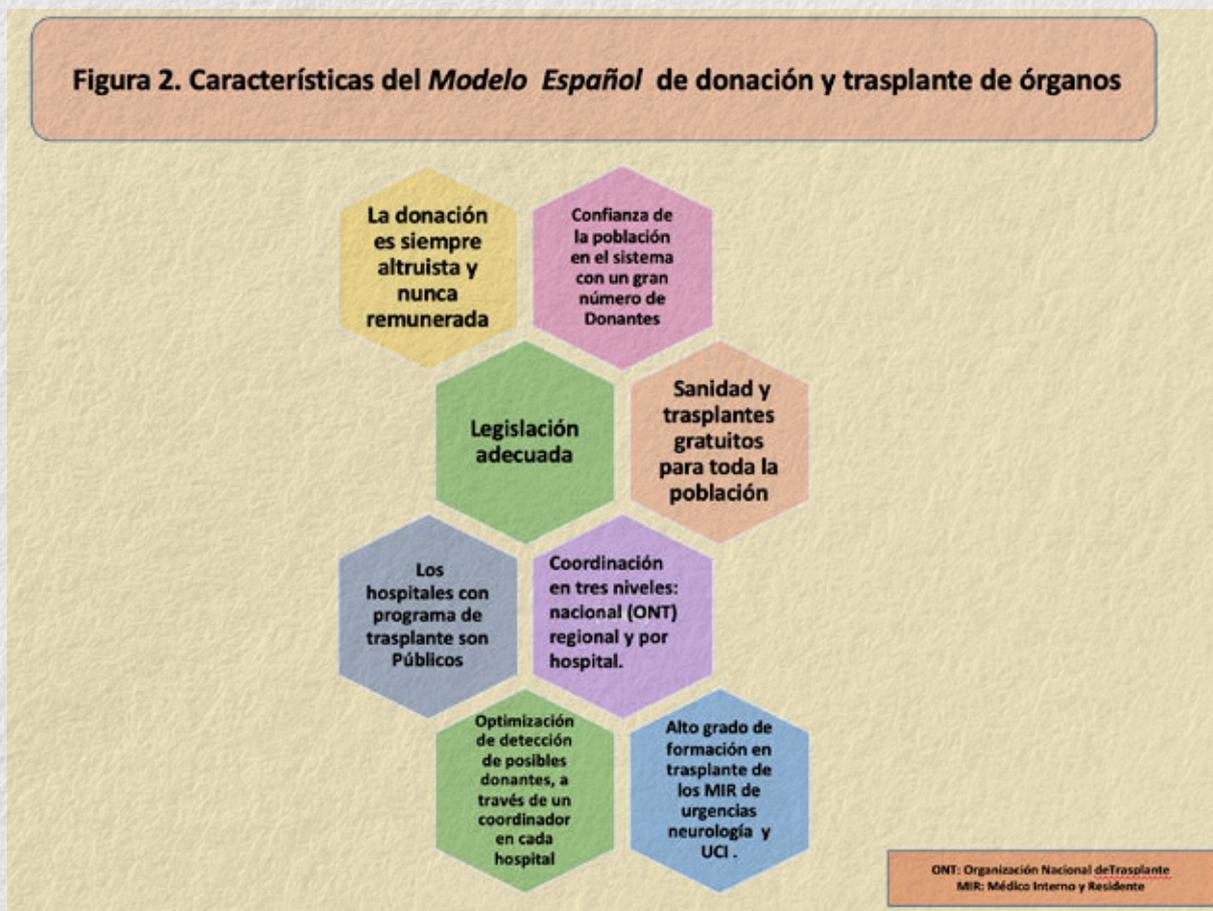
frente al potencial donante, detección de alguna enfermedad que limita la donación o incluso motivos sociales).

La lista de espera es una relación de todos los pacientes que necesitan de un trasplante de órgano, organizada por la ONT (Organización Nacional de Trasplantes), donde los pediatras responsables (nefrólogos pediátricos, cardiólogos pediátricos) incluyen a sus pacientes cuando lo requieren, con todos los datos y estudios realizados. Cuando aparece un donante se cruzan los datos y se selecciona el más favorable en relación a las características inmunológicas y a la urgencia.

En los criterios de distribución existen dos aspectos; los territoriales que permiten que los órganos donados en un área o zona se trasplanten en esa misma área y los criterios clínicos (compatibilidad donante/receptor y la gravedad del paciente).

Existe un criterio clínico que está por encima de los criterios territoriales, la "Urgencia 0" (paciente en situación crítica, con

Figura 2. Características del Modelo Español de donación y trasplante de órganos



posibilidad de morir en 48 horas sin un trasplante), que tiene prioridad absoluta en todo el territorio nacional. En el resto de casos, los órganos se asignan respetando los criterios territoriales.

Con respecto a la donación, debemos conocer las direcciones web y los teléfonos dónde se puede remitir a los posibles donantes (figura 3).

También debemos conocer las respuestas a las preguntas más frecuentes. En relación a la posición de las distintas religiones hacia el trasplante, casi todas lo contemplan como opción válida (judía, católica, anglicana, evangelista, musulmana...). Los Testigos de Jehová también la permiten sin que se utilice transfusión sanguínea.

Con respecto al anonimato y a la gratuidad, la legislación española establece en la *Ley 30/1979, de 27 de octubre, sobre extracción y trasplante de órganos*, que toda donación debe ser voluntaria, gratuita, sin ánimo de lucro y anónima y no se puede obtener compensación económica ni de ningún otro tipo¹¹.

Todos los pacientes trasplantados requie-

ren utilizar medicación inmunosupresora el resto de su vida para evitar el rechazo tanto agudo como crónico¹² (figura 4). Este tratamiento va cambiando a lo largo de los meses en función del riesgo de rechazo y es necesario educar a las familias y a los niños para que no olviden tomar la medicación. De hecho, se sabe que el incumplimiento terapéutico de los medicamentos inmunosupresores es un factor clave¹³.

El mecanismo por el cual el tratamiento inmunosupresor, en el trasplante en general, evita el rechazo del órgano donado, es la modificación de la respuesta inmune del receptor. El complejo mayor de histocompatibilidad CMH es una familia de genes que incluye al grupo HLA (*human leucocytic antigen*). Está localizado en el brazo corto del cromosoma 6 y es responsable de la respuesta inmune de rechazo. Hay dos clases de antígenos HLA: a) HLA de clase I (A, B y C), que se expresan en la superficie de casi todas las células nucleadas y son la principal diana de los linfocitos T citotóxicos. b) HLA de clase II (HLA DP, DQ y DR), que se expresan sólo en las células presentadoras de antígeno y en células endoteliales activadas, que pueden actuar como presentadoras de antígeno y que tie-

Figura 3. ¿Cómo hacerse Donante?

Mayor de 18 años o autorización paterna

teléfono 91 727 86 99 y en la Fundación Carreras. Tel: 900 102 688
(www.fcarreras.org).

Tarjeta de donante de órganos en:
<http://www.eresperfectoparaotros.com/faq-medula.php#f6>

Coordinación Autonómica de Trasplantes (Tenerife) 922951 905/06

nen capacidad para activar a los linfocitos T CD4+ o colaboradores¹².

Entre los efectos secundarios de los fármacos, está el riesgo aumentado de infecciones, tumores malignos, retraso del

crecimiento, nefrotoxicidad, etc. Por ello, es necesario que los niños trasplantados, y por tanto con tratamiento inmunosupresor, consulten pronto con el pediatra ante la presencia de síntomas que son banales en niños sanos¹⁴ (figura 5).

Figura 4. Fármacos inmunosupresores más empleados en el trasplante en niños

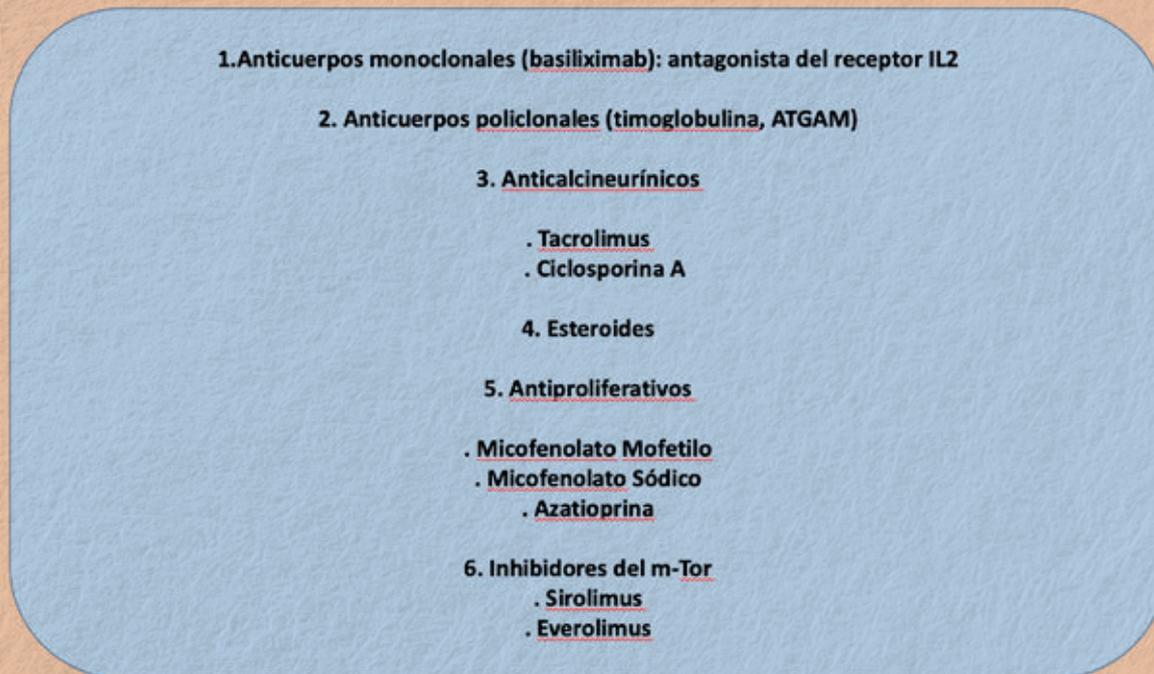
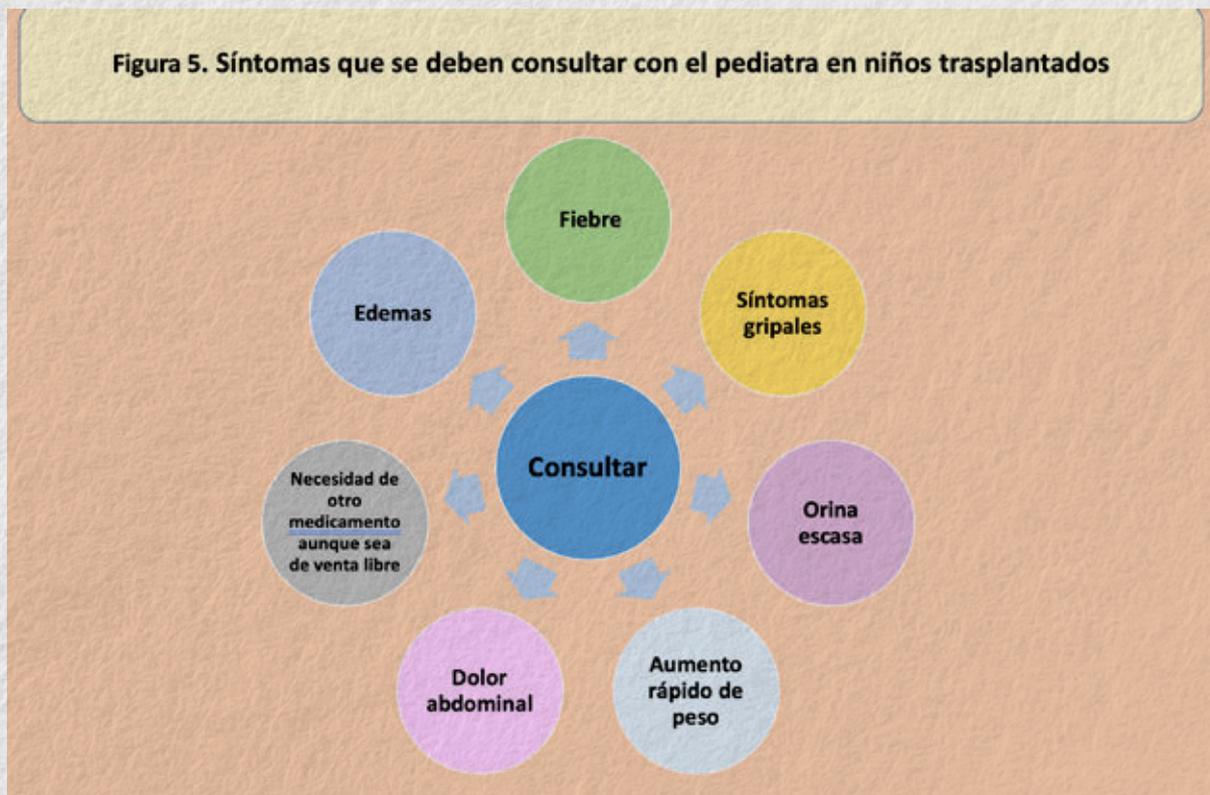


Figura 5. Síntomas que se deben consultar con el pediatra en niños trasplantados



Igualmente, deben saber que no deben tomar ninguna otra medicación sin consultar al pediatra, ya que puede interferir con algunos de los niveles de estos fármacos inmunosupresores.

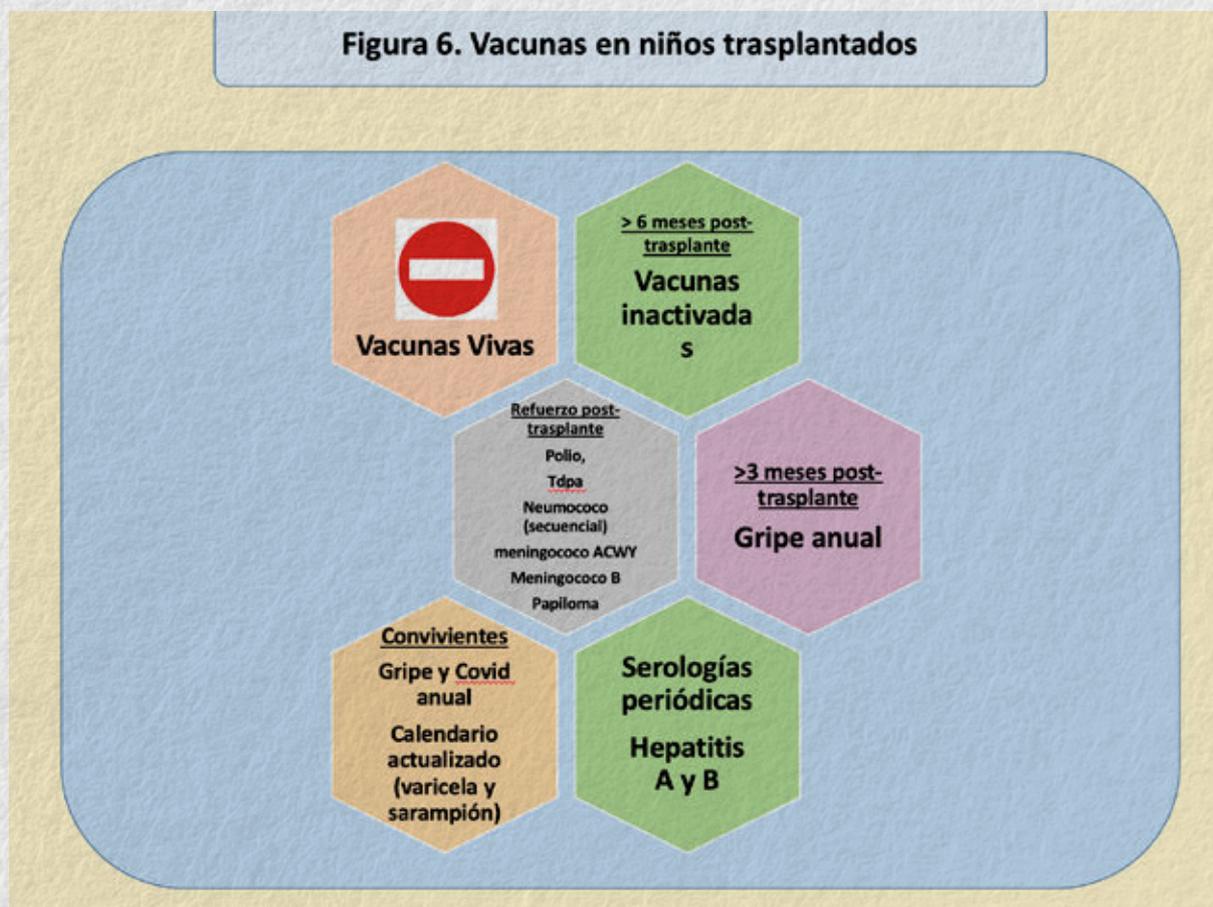
Con respecto a la vacunación, un niño trasplantado, debido al tratamiento inmunosupresor, puede haber perdido parte de los anticuerpos protectores proporcionados por las vacunas anteriores al trasplante. Además, la respuesta a las vacunas posteriores puede ser menos potente. Por ello, las recomendaciones generales en niños correctamente vacunados para la edad antes del trasplante son (figura 6):

- No administrar las vacunas vivas (varicela, sarampión, rubeola y parotiditis)
- Las vacunas inactivadas pueden ponerse todas cuando estén indicadas, en general, a partir de los 6 meses post-trasplante
- En el caso de la vacuna de la gripe, se puede poner antes, a los tres meses, si coincide con la temporada gripal y, después, todos los años.

- Se debe poner una dosis de refuerzo con vacunas de polio, Tdpa, neumococo (con pauta secuencial, primero Prevenar 13 y al menos dos meses después, una vacuna de polisacáridos 23v), meningococos ACWY y B (dos dosis en este último caso, si no se había vacunado antes) y virus del papiloma humano (dos dosis)
- Hay que valorar hacer serologías de forma periódica para valorar nuevas dosis en casos necesarios. Especialmente en el caso de la vacuna de hepatitis A y B.
- Es necesario también revisar las vacunaciones de los contactos habituales (familiares y cuidadores) y asegurarse de que todos reciban la vacuna antigripal anual y de que estén al día con las demás vacunas, especialmente frente a la varicela y el sarampión.

En relación con la vacuna para COVID, los niños entre 6 y 59 meses trasplantados sin vacunar, y que no han pasado la enfermedad previamente, recibirán tres dosis de vacuna con una pauta de 0-3-8 semanas.

Figura 6. Vacunas en niños trasplantados



La 4ª dosis se pondrá al menos tres meses después, excepto en los casos que estén a punto de recibir o aumentar la intensidad de un tratamiento inmunosupresor, en los que, por tanto, se obtendría una mejor respuesta si se vacunaran antes de comenzar el tratamiento.

Se recomienda la administración conjunta de las vacunas frente a COVID-19 y gripe. Además, se podrán administrar también conjuntamente con otras vacunas¹⁶

Otro tema importante para muchos niños y sus familias son las mascotas. Los pacientes trasplantados pueden tener animales. Los primeros tres meses debe evitarse el contacto directo. Deben evitarse algunas especies de animales que son más frecuentes que transmitan algunas enfermedades (figura 7). Los animales con los que conviva el niño deberán estar vacunados y anualmente habrá que llevarlos al veterinario para pasar una revisión. Además, debemos recomendar una buena higiene de manos¹⁷.

También tenemos que explicar que los inmunosupresores aumentan el riesgo de

cáncer de piel. Por eso es importante, y más en nuestra Comunidad, que aconsejemos la mayor protección solar posible, con cremas con factor de protección mayor de 50, gorras, etc., además de evitar la exposición solar directa durante periodos prolongados.

Tras el trasplante, no existe un límite exacto para asistir al colegio. En algunos casos, los padres pueden solicitar la escolarización domiciliaria, si el pediatra que hace el seguimiento del trasplante lo considera necesario. Teniendo en cuenta que el hecho de acudir a la escuela es un mecanismo de socialización y normalización muy importante para los niños, debemos animar a los padres a que la duración de la escolarización domiciliaria sea lo menor posible.

Se debe recomendar incluir el ejercicio en la rutina diaria, de forma progresiva; evitar el deporte de contacto los primeros seis meses y las piscinas públicas, ríos, lagos y playa, también los primeros seis meses.

Los lugares cerrados, y con mucha gente, así como el aire acondicionado fuerte,

Figura 7. Animales que pueden transmitir enfermedades



Estafilococo y otras bacterias

• [Texto]



Psitacosis

• [Texto]



Toxoplasmosis

• [Texto]



Salmonella



Parásitos y bacterias y virus no habituales en nuestro medio

también deben evitarse.

Los tatuajes y *piercing* deben siempre consultarse con el pediatra previamente, porque tienen un riesgo de infección en pacientes inmunodeprimidos.

Los pediatras debemos conocer y manejar las guías para padres con información relativa al trasplante para proporcionarla a las familias cuando sea necesario¹⁷⁻²⁰ (figura 8).

Trasplante renal

Actualmente, es el trasplante de órgano sólido más frecuente, tanto en adultos como en niños.

Las causas más habituales de enfermedad renal terminal en la infancia son las displasias e hipoplasias, seguidas de la uropatía obstructiva y de las glomerulonefritis.

Existen algunas enfermedades que pueden recidivar en el injerto y conducir al fracaso del mismo; algunas con mucha frecuencia, como la oxalosis y la gloméruloesclerosis focal y segmentaria; en otras, las recidivas son más variables, como el síndrome he-

molítico urémico².

Aunque no es un tratamiento definitivo, el trasplante consigue mantener a los niños con una buena calidad de vida y un crecimiento y desarrollo aceptables durante muchos años. La supervivencia del injerto supera los 3 años en el 98 %, y el 93 % de los niños receptores alcanza los 20 años.

El trasplante pre-diálisis mejora la supervivencia del injerto y del paciente, y se relaciona con menores tasas de rechazo. Por eso, conviene hacer el estudio completo para su inclusión en lista de espera cuando el filtrado glomerular desciende de 30 ml/min/1,73 m². Al mismo tiempo, se puede ir estudiando a los potenciales donantes vivos.

Los criterios para indicar un trasplante renal en niños se han ampliado con el tiempo, al comprobar que la mortalidad relacionada con el trasplante es menor que la que ocurre en diálisis.

La edad es un factor que influye en el éxito del trasplante. Los menores de dos años tienen peor supervivencia. Los adolescen-

figura 8. Información para padres sobre trasplante

Guía de cuidados para niños trasplantados . ERNT [trasplant child](https://www.asion.org/wp-content/uploads/2020/06/Guia-Cuidados-Trasplantes.pdf). Accesible en : <https://www.asion.org/wp-content/uploads/2020/06/Guia-Cuidados-Trasplantes.pdf>

Guía de cuidados del niño trasplantado en la escuela HEPA. Asociación Española de niños con enfermedades hepáticas y trasplantados <https://asociacionhepa.org/wp-content/uploads/2020/06/Gui%CC%81a-Cuidados-Nin%CC%83os-Transplantados-en-el-Cole.pdf>

Trasplante renal pediátrico. Guía para pacientes y familias. American Trasplantation Society. Accesible en :https://www.myast.org/sites/default/files/SPANISH_Pediatric%20Kidney%20Transplantation.pdf

El Proceso de trasplante hepático pediátrico guía para padres . Hospital Vall d'Hebron Accesible en <https://www.vallhebron.com/sites/default/files/2022-03/guia-trasplantament-hepatic-pediatric-es.pdf>

Guía para padres trasplante cardiaco infantil Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid <https://www.cardiopedhgugm.com/programas/trasplante-cardiaco-e-insuficiencia-cardiaca/>

tes son otro grupo de riesgo, en relación a la falta de cumplimiento terapéutico.

La supervivencia del injerto procedente de donantes en asistolia, en adultos, es similar a los de donantes con muerte cerebral. Sin embargo, en niños no hay estudios suficientes, por lo que en la edad pediátrica, el uso de donantes en asistolia sigue siendo excepcional²¹.

De todos, el trasplante de donante vivo tiene mejores resultados a largo plazo; la supervivencia del primer injerto con donante vivo a los 5 y 10 años es del 94 % y del 89 % respectivamente.

Para que se acepte un donante vivo hay que hacer estudio no solo de compatibilidad, sino también de función renal y estado de salud general del potencial donante; pues el objetivo es mejorar significativamente el pronóstico de supervivencia y rehabilitación del receptor, con un perjuicio mínimo o nulo para el donante¹².

El tratamiento con fármacos inmunosupresores es necesario para evitar el rechazo, a menos que sea entre gemelos idénticos, como ocurrió en el primer trasplante realizado por el Dr. Murray¹.

El rechazo es una de las complicaciones más frecuentes, junto con las infecciones virales facilitadas por la propia inmunosupresión. El objetivo es lograr un equilibrio con la mínima inmunosupresión posible que permita la tolerancia del órgano donado.

Aunque tradicionalmente, se exigía la compatibilidad de grupo sanguíneo donante y receptor, hoy es posible el trasplante ABO-incompatible (ABO-i) y el trasplante en pacientes hiper-inmunizados utilizando protocolos inmunosupresores específicos.

En relación a la cirugía de trasplante en los niños, la ubicación habitual es heterotópica, en fosa ilíaca (preferentemente derecha) y extraperitoneal. Los vasos del injerto se anastomosan en niños mayores a vasos ilíacos externos y, en niños pequeños, a vasos ilíacos comunes, y en los receptores de menor peso y talla, a arteria aorta y vena cava, respectivamente.

La nefrectomía de los riñones propios no

suele ser necesaria, excepto en algunos casos (proteinuria masiva, pielonefritis recurrentes, hipertensión arterial de difícil control, falta de espacio en poliquistosis, poliuria masiva, nefrolitiasis con riesgo elevado de infección, riesgo aumentado de tumor renal en los riñones nativos...)¹².

Se denomina *isquemia fría* (el órgano se preserva en frío) al periodo que transcurre desde el inicio de la perfusión pre-extracción del órgano hasta que finaliza la anastomosis vascular y se revasculariza el injerto. Se recomienda que sea menor de 24 horas, ya que condiciona la supervivencia del injerto.

Se denomina *isquemia caliente* al tiempo entre el fallo circulatorio del donante y el inicio de la perfusión pre-extracción del órgano. En el caso del donante fallecido en muerte encefálica, este tiempo es de 0 minutos. En caso de donante vivo, si la nefrectomía es por laparotomía abierta, suele ser menor de 1 minuto y cuándo se hace por laparoscopia menor de 5 minutos².

Trasplante cardiaco

El trasplante cardíaco es el único tratamiento de la insuficiencia cardíaca terminal en niños, cuando el resto fracasa. Aunque su duración es limitada, permite llevar al niño y a su familia una vida normalizada (acudir al colegio, realizar actividades extraescolares, jugar, viajar).

El pronóstico ha mejorado en los últimos años gracias a los avances en la terapia inmunosupresora, al igual que en el trasplante renal, y a los mecanismos técnicos de asistencia ventricular. Sin embargo, la escasez de donantes junto con la dificultad del manejo de pacientes con cardiopatías congénitas complejas, le confieren unas características particulares.

El primer trasplante cardíaco a un menor, se hizo en España en 1984, y los primeros datos de forma global se recogieron en 1998. En 2015 se publicó el I Registro Español de trasplante cardíaco en niños²².

Las causas que con más frecuencia conducen al trasplante cardíaco en niños menores de un año son las cardiopatías congénitas (58 %) con la hipoplasia de ventrículo izquierdo a la cabeza y, en niños mayores,

las miocardiopatías (60 %).

En España, se trasplantan una media de 20 niños al año, de los que sólo cuatro suelen ser menores de un año. Existen seis hospitales que trasplantan corazón a niños pequeños: Hospital La Paz (Madrid), Hospital Gregorio Marañón (Madrid), Hospital Vall d'Hebrón (Barcelona), Hospital La Fe (Valencia), Hospital Reina Sofía (Córdoba) y Complejo Hospitalario Universitario de La Coruña (CHUAC).

Existen dos condiciones para que un corazón se pueda trasplantar, que sea de grupo sanguíneo compatible, pues de lo contrario se forman isoaglutininas que producen rechazo, igual que en las transfusiones, y que el peso del niño del donante no supere 2,5 veces el del receptor. Recientemente, dada la dificultad de encontrar donantes, sobre todo niños menores de un año, y debido a que hasta los seis meses - un año existe una ventana inmunológica por la que no se forman isohemaglutininas que puedan lesionar el órgano (o se forman en muy pequeña cantidad), se ha comenzado a hacer trasplante de grupo sanguíneo incompatible, siguiendo el camino iniciado por la Dra. Lori West (Canadá) con lo que se aumenta la posibilidad de trasplante en los más pequeños disminuyendo su permanencia en lista de espera y por tanto su mortalidad²³.

Con estos pacientes hay que tener en cuenta toda la vida, que no se les puede poner hemoderivados incompatibles con su nuevo corazón, porque se produciría una situación gravísima de incompatibilidad, por eso es necesario poner flashes de advertencia en la historia clínica del niño, y que lleve siempre con él un carnet con los hemo-derivados que puede recibir. Ante una situación de urgencia, si el niño no lleva carnet y se desconoce el grupo de su nuevo corazón, son seguros, en cualquier caso: el concentrado de hematíes grupo 0, plasma AB y las plaquetas AB o lavadas²⁴

Este tipo de trasplante ABO incompatible ha demostrado ser tan útil, que desde febrero de 2018 la ONT ha cambiado el orden de prioridad en la lista de espera para estos más pequeños: 1. Grado de urgencia 2. Grupo sanguíneo.

Actualmente no hay edad límite para rea-

lizar un trasplante ABO incompatible. Se hace con más frecuencia en menores de un año, porque es más difícil encontrar donantes, pero se puede hacer a cualquier edad y con cualquier peso, siempre que los títulos de isoaglutininas sean inferiores o iguales a 1:8⁴.

También, recientemente, ante la escasez de donantes se ha consolidado el programa de trasplante cardíaco de donante en asistolia. Son 52 los trasplantes efectuados desde enero de 2020 (nueve pediátricos)²⁵.

Trasplante hepático

El primer trasplante de hígado con éxito, se realizó en 1968. Desde entonces, los avances han sido importantes. La tasa de supervivencia a cinco años para el trasplante de hígado se estima en el 80 % en adultos y en el 90 % en niños y se acompaña de una buena calidad de vida²⁶.

El hígado es el único órgano sólido con capacidad regenerativa. Las causas de trasplante hepático en niños son fundamentalmente tres: enfermedad colestásica detectada en las primeras semanas o meses de vida, fallo hepático agudo de distintas etiologías y los errores innatos del metabolismo cuyo comienzo generalmente se produce en los primeros meses de vida.

Un 40 % de los niños que requieren un trasplante hepático son menores de dos años de edad²⁷.

El trasplante hepático se realiza tras reconocer la progresión de una enfermedad y la imposibilidad de otros tratamientos eficaces. El diagnóstico correcto de la causa de la hepatopatía, el conocimiento de su riesgo de muerte estadístico en distintos plazos de tiempo y de los datos clínicos asociados al pronóstico, permite establecer el momento adecuado para indicar la realización del trasplante.

La técnica de trasplante con injerto entero requiere que el donante tenga similar edad y limita mucho encontrar donante. Desde 1985 se practica una técnica alternativa que permite, mediante la reducción del injerto, adecuar el tamaño al del receptor de donantes que le superan hasta seis veces su peso^{28,29}.

En relación a la enfermedad colestática, el 40 % de los trasplantes hepáticos realizados en niños en todos los países, se deben a la atresia biliar extrahepática que ocurre en 1 por cada 8.000 a 10.000 recién nacidos; es de causa desconocida, se inicia en el período perinatal y progresa rápidamente, produciendo fibrosis. Aunque el niño presenta ictericia y acolia en las primeras semanas de vida, su buen estado general retrasa el diagnóstico hasta el primer o segundo mes.

Otras enfermedades en las que está indicado el trasplante en niños son la enfermedad de Alagille, la colestasis intrahepática familiar progresiva, el déficit de alfa1 antitripsina, la tirosinemia tipo I y la enfermedad de Wilson.

La gravedad pre-trasplante es uno de los pocos factores predictivos negativos en la supervivencia (necesidad de cuidados intensivos).

Actualmente existen muy pocas contraindicaciones en el receptor para trasplante: enfermedad infecciosa grave no controlada, infección sintomática por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), neoplasia extrahepática y afectación neurológica significativa irreversible.

Últimamente, se han incluido como indicación para trasplante, a los enfermos de los trastornos del ciclo de la urea (enfermedades producidas por errores congénitos del metabolismo que causan la deficiencia de enzimas necesarias para convertir el nitrógeno del amoníaco en urea), cuando las medidas dietéticas y los fármacos son insuficientes²⁹.

Los niños con trasplante hepático también requieren medicación inmunosupresora que, también, es variable en función de los casos.

Existen publicadas guías para padres de niños necesitan trasplante hepático, en las que se les explica en qué consiste el trasplante hepático y que les podemos proporcionar. También existe en España la *Asociación de Niños y Niñas con Trasplante Hepático* (ANINATH) que ofrece apoyo a las familias³⁰.

Para terminar, todos los pediatras

tenemos la obligación ética de hacer una política proactiva en cuanto a la donación de órganos; para eso debemos estar convencidos de su importancia. Es necesario que manejemos los conocimientos básicos y la terminología del trasplante para poder acompañar a las familias de nuestros pacientes, así como los recursos informativos para padres, dónde les podemos remitir.

Bibliografía

1. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. Kidney transplantation between seven pairs of identical twins. *Ann Surg* 1958; 48:343-359. Accesible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1450810/> (último acceso 25-09-2023)
2. Luque Gálvez MP, Peri Cusi LL, Corral Molina JM. Generalidades del trasplante renal pediátrico. En: *Trasplante Renal. Experiencia del Hospital Clínico de Barcelona*. *Arch Esp Urol* 2005; 58:553-562. Accesible en https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06142005000600014 (último acceso 25-09-2023)
3. Hsu B. Organ Transplants in children and teens: AAP policy explained. Accesible en <https://www.healthychildren.org/English/health-issues/injuries-emergencies/Pages/Organ-Donation.aspx> (último acceso 25-09-2023)
4. Balance ONT 2022. Accesible en: <https://www.ont.es/2023/02/10/balanceont20230117-3> (último acceso 25-09-2023)
5. Fundamentos éticos sobre donación pediátrica. En: *Recomendaciones sobre donación pediátrica*. AEP y ONT. Accesible en : https://www.aeped.es/sites/default/files/recomendaciones_nacionales_sobre_donacion_pediatica_mayo_2020.pdf (último acceso 12/10/2023).
6. American Academy of Pediatrics issues guidance on pediatric organ donation and transplantation. Accesible en: <https://www.aap.org/en/news-room/news-releases/aap/2023/american-academy-of-pediatrics->

- [issues-guidance-on-pediatric-organ-donation-and-transplantation/](#) (último acceso 12/10/2023)
7. Programa de Salud Infantil de la Comunidad Autónoma de Canarias. Accesible en: <https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/contenidoGenerico.jsp?idDocument=fde8a866-29f5-11e9-acfe-cba652c0f26c&idCarpeta=61e907e3-d473-11e9-9a19-e5198e027117> (último acceso 12/10/2023)
 8. Streit S, Johnston-Webber C, Mah J, Prionas A, Wharton G, Casanova D et al. Ten lessons from the Spanish model of organ donation and transplantation. *Transpl Int* 2023; 36:11009. Accesible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10249502/> (último acceso 12/10/2023)
 9. García Rada A. Spanish transplant model would save 20,000 lives a year in EU. *BMJ* 2010; 340:c1758
 10. Balance de actividad de donación y trasplante en España 2021. Accesible en: <https://www.aeped.es/noticias/balance-actividad-donacion-y-trasplante-en-espana-2021> (último acceso 25/9/2023)
 11. Trasplantes. Servicio galego de saude. Accesible en: <https://www.sergas.es/Doazon-e-Transplantes/Doaz%C3%B3n-Preguntas-Frecuentes> (último acceso 25/9/2023)
 12. Matoses Ruipérez ML, Fernández Cambor C. Trasplante renal en pediatría. *Protoc diagn ter pediatr* 2022; 1:493-508. Accesible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/27_trasplante_renal_0.pdf (último acceso 25/9/2023)
 13. Gokoel SRM, Gombert-Handoko KB, Zwart TC, van der Boog PJM, Moes DJAR, de Fijter JW. Medication non-adherence after kidney transplantation: A critical appraisal and systematic review. *Transplant Rev (Orlando)* 2020; 34:100511
 14. Life after transplant. Kidney Foundation. Accesible en: www.kidneyfund.org/kidney-donation-and-transplant/kidney-transplant-children-preparing-types-surgery-and-life-after (último acceso 25/9/2023)
 15. Fundamentos de la vacunación en pacientes con trasplante de órganos sólidos (TOS) Manual de vacunaciones en línea de la AEP. Accesible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-16#5> (último acceso 25/9/2023)
 16. Documento técnico de vacunación frente a COVID-19 en la Comunidad de Madrid para la temporada de otoño invierno 2023-2024. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Accesible en: https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/prev/doc_tecnico_vacunacion_covid-19_2023-2024.pdf (último acceso 20-10-2023)
 17. Guía de cuidados para niños trasplantados. ERN trasplant Child. Accesible en: <https://www.asion.org/wp-content/uploads/2020/06/Guia-Cuidados-Trasplantes.pdf> (último acceso 20-10-2023)
 18. Guía para padres trasplante cardiaco infantil. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Accesible en: <https://www.cardiopedhgugm.com/programas/trasplante-cardiaco-e-insuficiencia-cardiaca/> (último acceso 20-10-2023)
 19. Trasplante renal pediátrico. Guía para pacientes y familias. American Transplantation Society. Accesible en: https://www.myast.org/sites/default/files/SPANISH_Pediatric%20Kidney%20Transplantation.pdf (último acceso 20-10-2023)
 20. Trasplante hepático. Nemours kids health. Accesible en: <https://www.kidshealth.org/es/parents/liver-transplant.html>
 21. Martínez Urrutia MJ. Trasplante renal en el niño. Un trasplante renal de por vida. *Cir Pediatr* 2020; 33:103-109. Accesible en: <https://secipe>.

- [org/coldata/upload/revista/2020_33-3ESP_103.pdf](https://www.secipe.org/coldata/upload/revista/2020_33-3ESP_103.pdf)
22. Marcos-Alonso S, Maroto Álvaro E, Tejero MA, García Guereta L; en representación de los equipos españoles de Trasplante Cardíaco Pediátrico. I Informe del Registro Español de Trasplante Cardíaco en menores de 16 años. Rev Esp Cardiol 2015; 15, Supl. 2:43-49
 23. West LJ, Pollock-Barziv SM, Dipchand AI, Lee KJ, Cardella CJ, Benson LN et al. ABO-incompatible heart transplantation in infants. N Engl J Med 2001; 344:793-800
 24. Camino M. Trasplante cardíaco infantil ABO incompatible. Video accesible en: <https://www.cardiopedhgugm.com/programas/trasplante-cardiaco-e-insuficiencia-cardiaca/>
 25. Protocolo Nacional de Trasplante Cardíaco Infantil ABO Incompatible del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social Accesible en: <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/06/Protocolo-Nacional-Trasplante-Cardiaco-Infantil-ABO-incompatible.-Diciembre-2018.pdf>
 26. Lai J C, Ufere NN, Bucuvalas JC. Liver transplant survivorship. Liver Transpl 2020; 26:1030-1033
 27. Jara P, Hierro L. Trasplante hepático pediátrico. Gastroenterol Hepatol 2005; 28:493-508
 28. Ibáñez Pradas V, Cortés Cerisuelo M, Montalvá Orón E. Trasplante hepático pediátrico. Cir Pediatr 2022; 35:1-9. Accesible en: https://secipe.org/coldata/upload/revista/2022_35-1ESP_1.pdf
 29. García Vega M, Andrade JD, Morais A, Frauca E, Muñoz Bartolo G, Lledín MD et al. Trastornos del ciclo de la urea e indicaciones para el trasplante hepático. Front Pediatr 2023; 11:1103757
 30. ANINATH. Accesible en: <https://www.vallhebron.com/es/colabora/entidades-colaboradoras/asociacion-de-ninos-y-ninas-con-trasplante-hepatico-aninath>



Epónimos en pediatría. ¿Quiénes fueron Hurler, Pfaundler y Scheie?

Miguel Ángel Zafra Anta¹, Almudena Castelló Mustienes², Lucía San Martín Rodríguez³, Víctor M. García Nieto⁴.

1. Pediatra. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid. Comité de Historia de la AEP

2. MIR Pediatría del Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid

3. Estudiante de Medicina. 5 curso Universidad Rey Juan Carlos.

4. Comité de Historia de la AEP

Introducción. Definiciones de la Mucopolisacaridosis 1 o enfermedad de Hurler.

El síndrome o enfermedad de Hurler fue descrita y caracterizada en el siglo XX, primariamente como disóstosis múltiple, junto con sus alteraciones fenotípicas y neurológicas.

En ciertos ámbitos, sobre todo centroeu-
ropeos, se la conocía como enfermedad de Pfaundler-Hurler, aunque el nombre de Pfaundler está en desuso en el epónimo actualmente.

La codificación es: CIE-10: E76.0; CIE-11 5C56.30. OMIM 607014

Se trata de una enfermedad rara, autosómica dominante, encuadrada también en las denominadas enfermedades por depósito lisosomal, resultado de la ausencia de la enzima alfa-L-iduronidasa (alteración del gen IDUA), responsable de la degradación de los glucosaminoglicanos (GAG) o mucopolisacáridos (que determina mucopolisacaridosis, MPS). Sin tratamiento, el acúmulo lisosomal en los diversos tejidos produce un deterioro progresivo cognitivo y multiorgánico: anomalías esqueléticas, enfermedad cardíaca, problemas respiratorios, hígado, bazo, rasgos faciales característicos; hasta ser grave y determinar una esperanza de vida reducida (¹⁻³).

Hay heterogeneidad genética que explica, en parte, la heterogeneidad clínica. El gen responsable es IDUA con 14 exones, locus 4p16.3. La deficiencia enzimática produce un acúmulo lisosomal de heparán y dermatán sulfato, que se excretan por orina (¹⁻³). Se conocen más de 350 mutaciones; de ellas, 20 cubren entre el 85 % y el 90 % de los casos.

De mayor severidad a menor se clasifican en: Síndrome de Hurler o MPS I-H, que es

la forma más grave; luego el síndrome de Hurler-Scheie o MPS I-H/S y Síndrome de Scheie o MPS I-S, ésta la más leve.

Hurler (1904-1983) fue una pediatra austriaca-alemana que describió en 1919 los dos primeros casos de Mucopolisacaridosis 1.

Pfaundler (1915-1975) fue un profesor de pediatría alemán, que realizó una de las primeras comunicaciones en reunión pediátrica sobre Mucopolisacaridosis 1.

Scheie (1909-1990) fue un médico oftalmólogo estadounidense que contribuyó al conocimiento de las lesiones oculares y a los casos más leves de la enfermedad sistémica.

Véase la Tabla 1 para los hitos históricos en esta enfermedad.

Actualidad del diagnóstico de la enfermedad de Hurler. Resumen.

La mayoría de los pacientes nacen sin manifestaciones clínicas, que van apareciendo y progresando en la edad neonatal y de lactante, por lo cual se puede retrasar el diagnóstico (¹⁻³). Véase la Tabla 2.

Entre pacientes, la aparición cronológica predominante de las manifestaciones clínicas es:

- < 6 meses de edad.

Hepatoesplenomegalia. Hernia umbilical, hernia inguinal. Rinitis frecuente, obstrucción de la vía respiratoria. Infecciones de repetición. Problemas de alimentación.

- De 6-12 meses

Síntomas oculares. Manifestaciones óticas

Tabla 1. Hitos históricos en el estudio de la enfermedad de Hurler.

Año	Autor	Observación-Temática
1900	John Thompson	En 1900. Primeros casos descritos En 1907 Berkan O.
1917	Hunter	Comunicado en Royal Society of Medicine, London. <i>A Rare Disease in Two Brothers. Proc R Soc Med.</i> 1917; 10 (Sect Study Dis Child): 104-116. Actualmente descrito como MucoPoliSacaridosis II.
1919	Hurler	<i>Über einen Typ multipler Abartungen, vorwiegend am Skelettsystem,</i> publicado en <i>Zournal Kinderheilk.</i> 1920; 24(5-6): 220-234.
1920	Pfaundler	<i>Demonstrationen über einen Typus kindlicher Dysostose. Jahrbuch für Kinderheilkunde und physische Erziehung.</i> 1920; 92: 420
1921		Nominado como Síndrome de Hurler o, menos común, Pfaundler-Hurler o Hunter-Hurler
1937	Ashby, Stewart, Watkin	Descripción de la neuropatología.
1954	Beebe, Formel	Para el S. de Hunter: Descrita la herencia ligada al sexo, ligada al X <i>Gargoylism: sex-linked transmission in nine males.</i> Trans Am Clin Climatol Assoc. 1954; 66: 199-207.
1962	Scheie	Describe una forma más leve de síndrome de Hurler. Scheie HG, Hambrick GW Jr, Barnes LA. <i>A newly recognised forme fruste of Hurler's disease (gargoylism).</i> Am J Ophthalmol. 1962, 55: 753-69. Hambrick GW, Scheie HG. <i>Studies of the skin in Hurler's syndrome: mucopolysaccharidosis.</i> Arch Dermatol. 1962; 85:455-71.
1968	Fratantoni, Neufeld, Hall	Primeros estudios enzimáticos decisivos en MPS. <i>Hurler and Hunter Syndromes: mutual correction of the defect in cultured fibroblasts.</i> Science. 1968; 162: 570-572.
1972	McKusick	Clasificación de las MPS. McKusick VA. <i>The mucopolysaccharidoses. In: Heritable disorders of connective tissue.</i> 4e. 1972: 521-686
1981		Primer trasplante células madre hemopoyéticas en MPS
2003		Terapia sustitutiva enzimática

MPS Mucopolisacaridosis.

Elaboración propia. Datos tomados de Orphanet ⁽¹⁾ y resto de bibliografía.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Hurler.

Faciales-fenotipo	Engrosamiento progresivo de rasgos faciales: cabeza grande con abombamiento de los huesos frontales, puente nasal deprimido con punta nasal ancha y narinas antevertidas, mejillas llenas y labios engrosados, agrandamiento de la lengua.
Cardiológicas	Enfermedad valvular o enfermedad coronaria. Miocardiopatía.
Respiratorias	Manifestación ORL: Pérdida auditiva neurosensorial. Patología recidivante del oído medio. Infecciones respiratorias altas. Hipertrofia de amígdalas palatinas y adenoides, genera ronquido, obstrucción respiratoria alta y apneas-hipopneas obstructivas. A mayor edad: escoliosis y rigidez torácica.
Musculoesqueléticas	Cifoescoliosis progresiva. Clásica platispondilia con un pico o <i>notch</i> anterior, por osificación endocondral incompleta del cuerpo vertebral. Disóstosis múltiple.
Neurológicas	Deterioro cognitivo, problemas de comportamiento, trastornos del sueño, hidrocefalia y compresión de la médula espinal, atrapamiento de raíces, nervios periféricos y pares craneales.
Oculares	Opacificación corneal. Con lámpara de hendidura: distrofia corneal estromal, edema y atrofia papilar y las degeneraciones tapetoretinianas.
Otras	Abdomen prominente. Hernias umbilical e inguinales. Hepatoesplenomegalia. Hirsutismo. Intensa melanocitosis dérmica.

Elaboración propia. Datos tomados de referencias ⁽¹⁻³⁾.

y auditivas. Obstrucción nasal, dificultad en el sueño, infecciones de las vías respiratorias altas.

- > 12 meses de edad.

Alteración de opacificación corneal.
Alteraciones valvulares cardíacas.
Enlentecimiento del desarrollo neurológico.
Retraso del desarrollo global.
Disostosis múltiple.

Remitimos a los trabajos de Kubaski ⁽¹⁾ y especialmente De Ponti ⁽³⁾, donde se explica muy bien la fisiopatología multisistémica, morfológica y molecular de la enfermedad.

La prevalencia es 1-9/ 1 millón de habitantes.

El diagnóstico se basa en el examen clínico y una analítica de orina (exceso de MPS en orina). Los análisis enzimáticos son útiles para hacer el diagnóstico definitivo. Hay deficiencia de la enzima alfa-L-iduronidasa en leucocitos purificados o en gotas de sangre en papel de filtro. También puede realizarse un cribado neonatal. Los métodos disponibles actualmente hacen prescindible medir la actividad enzimática en cultivo de fibroblastos. El estudio molecular no es imprescindible para el diagnóstico, pero es necesario para indicar el tratamiento.

Es posible realizar una prueba genética confirmatoria.

El diagnóstico diferencial de la enfermedad de Hurler también incluye la forma más moderada de la mucopolisacaridosis tipo 1, llamada síndrome de Hurler-Scheie, y la forma más leve, o síndrome de Scheie, así como la mucopolisacaridosis tipo 6 y la de tipo 2.

Se puede realizar consejo genético en los portadores. Es posible realizar diagnóstico prenatal midiendo la actividad enzimática en un cultivo de vellosidades coriónicas o a través de la prueba genética, si se conoce la mutación responsable.

El tratamiento es multidisciplinar ⁽¹⁻⁶⁾.

De elección es el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) o la terapia de reemplazo enzimático (TES).

El trasplante es el tratamiento de elección ofrecido antes de los 2-2,5 años y con un CI>70. Los mayores de esa edad, tienen pobre beneficio con el trasplante, por presentar entonces deterioro neurológico.

La mortalidad es la relacionada con el trasplante y con el acondicionamiento.

La TES con laronidasa (alfa-L-iduronidasa) se recomienda para todos los pacientes con Hurler y es una terapia de por vida que alivia los síntomas no neurológicos; puesto que no pasa adecuadamente la barrera hematoencefálica, tampoco mejora las anomalías morfológicas óseas ni las oculares que se hayan desarrollado. Véase por ejemplo el estudio español de Sardón O. et al en An Pediatr (Barc) 2005; 63 (1): 61-7. Hay estudios con resultado favorable con su administración intratecal.

Está en estudio y desarrollo experimental la terapia génica, con vectores para liberar el gen IDUA.

Gertrud Hurler (1 septiembre, 1889 - 1965).

Su nombre de soltera era Gertrud Zach

Nació en Taberwiese, Prusia (actualmente Taborzec, Polonia).



Figura 1. Gertrud Hurler.
Tomado de referencia ⁽⁶⁾.

Era hija de un médico general.

Realizó sus estudios en Königsberg. Se licenció en medicina en 1913, en la Universidad de Munich. Casada con un cirujano veterinario, Konrad Hurler, en 1914, que luego realizaría medicina. Tuvieron un hijo Franz Gustav, muerto en combate en la Segunda Guerra Mundial y una hija, que estudió también medicina.

Recibió su formación en Pediatría en el Hospital Infantil Hauner, de 1915 a 1918, un hospital privado de Munich. Durante su formación de postgrado en pediatría en el hospital Hauner observó dos bebés que presentaban opacidad corneal, displasia esquelética con baja talla (*dwarfism* "enanismo" entonces), escoliosis y retraso mental. Se conoció como lipocondrodistrofia o "gargoilismo" (este fue el término preferido entonces en países anglosajones) esto es, de "facies tosca" (7,8). Véanse las figuras 2 y 3 (7).

Presentó dos observaciones. El primero de 1918, de 4 años y medio. Había estado ingresado previamente en el hospital universitario dos años antes como un raquitismo florido grave.

El segundo caso fue diagnosticado por la observación de un miembro del hospital Infantil al verlo por casualidad en el campo y tener un fenotipo similar al primero (qui-



Figura 2. Caso clínico de enfermedad de Hurler, en el artículo original (7). Los ojos están tapados respecto a la foto del original.

(Aus der Universitätskinderklinik München. Direktion: Prof. M. v. Pfaundler.)

Über einen Typ multipler Abartungen, vorwiegend am Skelettsystem.

Von

Dr. med. Gertrud Hurler.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 12. November 1919.)

Die Veröffentlichung zweier Beobachtungen von Kindern, die in weitgehender Übereinstimmung einen anscheinend scharf umschriebenen Typus von Abartung repräsentieren, dem in der einschlägigen Literatur bis jetzt nichts völlig Analoges an die Seite gestellt werden kann, dürfte vielleicht von einigem Interesse sein.

Im November 1918 kam in dem damals $4\frac{3}{4}$ jährigen Knaben Georg K. der erste Fall zur Beobachtung. Er befand sich zu dieser Zeit in Behandlung der psychiatrischen Universitätsklinik und wurde durch das freundliche Entgegenkommen von Herrn Geheimrat Prof. Dr. Kraepelin, dem auch an dieser Stelle verbindlichster Dank aus-

Figura 3. Principio del artículo original (7).

zá serendipia).

La interpretación en el artículo original fue “probablemente de una degeneración múltiple de varios sistemas orgánicos por cualidades germinales aberrantes”.

Los dos casos fueron diagnosticados en la Clínica Universitaria dirigida por Pfaundler. Habían sido comunicados por Pfaundler a la Sociedad de Pediatría de Munich en una reunión ⁽⁹⁾; quien además publicó los casos en 1920. Nunca se asoció firmemente su nombre al de Hurler en esta patología.

Desde 1919 hasta su jubilación en 1964 tuvo una consulta privada en Heuhausen como pediatra. Era muy respetada y querida por sus pacientes y familias. En su localidad se implicó en el orfanato local, sirvió en varios comités médicos y fue pionera en establecer un servicio maternal postnatal ⁽⁵⁾. No nos consta una posterior investigación en MPS.

Hurler no hizo mención a la publicación de Hunter ⁽¹⁰⁾ (MPSII), quizá no había tenido conocimiento de ella, por la interrupción de la comunicación médica que supuso la Primera Guerra Mundial. Charles A. Hunter (1873-1955) fue un médico escocés-canadiense.

Hurler falleció en 1965.

Meinhard von Pfaundler (7 de junio de 1872- 20 de junio de 1947).

Pediatra austríaco, nacido en Innsbruck. Profesor y catedrático de pediatría.

Hijo de Hofrat Leopold Pfaundler, catedrático de física en Graz, miembro de la Academia de Ciencias, y su madre Amalie, de soltera Steffan.

Meinhard estudió medicina en Innsbruck, con el anatomista Wilhelm Roux (1850-1924). Pasó en seguida a la Universidad de Graz, donde recibió enseñanza de G. Anton (neurólogo), A. von Rosthorn (ginecólogo), A. Rollet (histólogo), F. Kraus (internista) y el pediatra Theodor Escherich (1857-1911), que además fue su cuñado, pues en 1892 se había casado con Margarethe von Pfaundler.

Véase la foto de Graz, figura 4, donde es-

tán atendiendo e investigando diversas figuras de la Pediatría Europea.

Hizo el doctorado, fue asistente de F. Hofmeister (1850-1922) en Strassburg. Realizó la especialidad en 1900 en Graz, obtuvo el profesorado (a los 32 años) y la dirección de la Clínica Pediátrica en 1902. Por entonces se casó. Mantuvo muchos años buena relación con Moro, Feer, Schlossmann, Finkelstein.

Fue nombrado director de la Clínica Universitaria de Munich (*Dr. von Haunersche Kinderspital*) en 1906. En esta ciudad permanecería el resto de su carrera profesional. El hospital inicialmente era para asistencia de pobres y estuvo atendido por las Hermanas de la Misericordia ⁽¹²⁾.

Rechazó ofertas de profesor en Breslau y Viena.

Abordó toda la pediatría general docente. Creó escuela, de la que surgieron hasta 10 catedráticos o jefes de servicios pediátricos, como Otto Ullrich, Philipp Zoelch, Bernhard de Ruderr, o Hubert Seidlmayer.

Véase la figura 5.

Pfaundler realizó aportaciones en todas las facetas de la medicina pediátrica. Su especial área de interés fue la *diathética* de la enfermedad, es decir, la predisposición hereditaria o biológica de un trastorno ⁽¹²⁾.

M. von Pfaundler entre 1907 y 1941 publicó varios trabajos sobre prematuridad, peso neonatal y mortalidad perinatal. Fue un pionero en el estudio de la patología del bajo peso para la edad gestacional ⁽¹³⁾. Además, se centró en los aspectos sociales de la pediatría, haciendo hincapié en la importancia de la enfermería, la educación, la higiene y los aspectos psicológicos en el trato con los niños. Posteriormente se interesó por cuestiones como la genética y la selección natural ⁽¹²⁾.

En sus primeros años profesionales, en Graz, además practicaba muchos deportes, equitación, tenis, natación, golf e incluso fútbol. Le encantaba viajar. Fue un excelente alpinista en los años de desarrollo de este deporte; con Finkelstein escaló cumbres de los Alpes Occidentales, el Mont Blanc, el Cervino, etc. Su padre fue

también pionero en montañismo.

Tras la Primera Guerra Mundial se hizo más reservado, tenía ciertos problemas de movilidad. Su esposa le apoyó de forma decisiva en momentos difíciles.

Desarrolló una gran afición por su casa de campo. Fue un gran coleccionista de coleópteros, hasta 10.000 especímenes, una de las mayores colecciones de su país. Vivió el cambio político en su país natal con preocupación por el "Tercer Reich" hacia su país natal. Su actitud inflexible con las enseñanzas del nacionalsocialismo no pudieron ser ocultadas por su entorno; le condujeron a ser jubilado a los 67 años (entonces era prematuramente). Su hospital fue destruido durante la guerra.

Sufrió penurias en la postguerra, que sobrevivió gracias a su mujer ⁽¹²⁾.

Su hospital de Munich, por su tratamiento de la "pediatría social" recibió numerosas visitas y estancias formativas internacionales de pediatras hasta mediados de la década de los 30, como Enrique Jaso (entonces profesor de la Escuela Nacional de Pue-

ricultura). Actualmente su clínica forma parte de la Universidad Ludwig Maximilian de Múnich como Dr. von Haunersches Kinderspital.



Figura 5. Meinhard von Pfaundler. Disponible en: <https://www.flackology.com/genealogy/showmedia.php?mediaID=75&medialinkID=79>

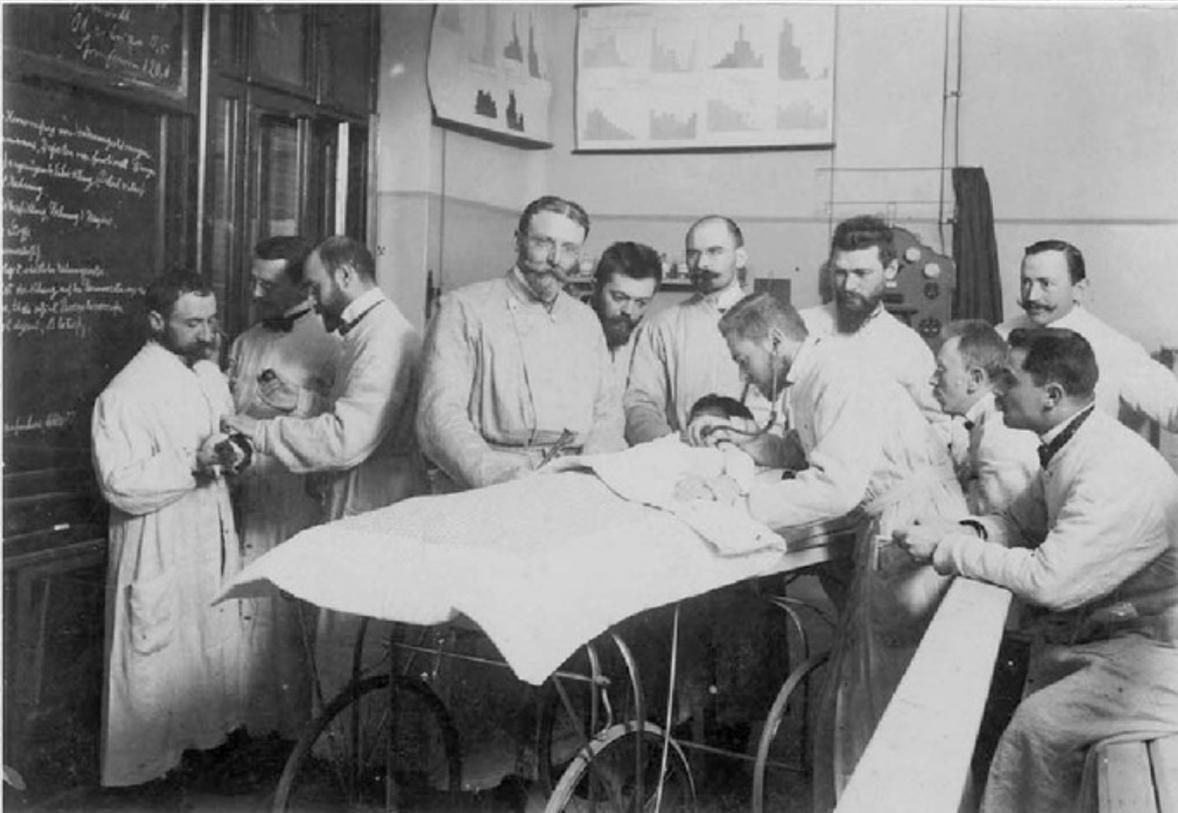


Figura 4. En la Clínica de Escherich en Graz-Austria, quizá la última clase de Escherich, el 22 de febrero de 1902, antes de trasladarse al Hospital Infantil St. Anna, de Viena. En el centro, mirando hacia el frente, está Escherich, Pfaundler, con fonendoscopio, examina a un niño, Brudziński (a la izquierda de la foto) y Ernst Moro inoculan a un animal de laboratorio. Ref Polaczek ⁽¹¹⁾.

Su texto con Schlossmann, de 1906, fue muy conocido; *Handbuch der Kinderheilkunde*. Leipzig. En 4 volúmenes. Se tradujo al inglés como *The Diseases of Children; a work for the practising physician*.

Se tradujo al castellano, lo cual constituyó todo un hito y una base referente en la historia de la Pediatría española. La editorial alemana, junto con la traducción, solicitaba que se incorporasen aportaciones redactadas por profesores de reconocida fama, como fueron Criado Aguilar, Patricio Borobio, Martínez Vargas, Enrique Suñer, García Duarte y Gómez Ferrer.

Schlossmann (1867-1932) fue un pediatra alemán y especialista en lo que hoy sería salud pública social. Trabajó en Dresde, y a partir de 1906, en Düsseldorf, como director del pabellón infantil del hospital municipal. Desde 1923 fue catedrático de Pediatría en Düsseldorf. Contribuyó a organizar la Protección Infantil de Renania, y también a la confección de algunas leyes de Puericultura.

Pfaundler escribió más de 170 artículos y monografías, así como textos.

Tuvo muchos reconocimientos (¹²):

- Se hizo una sala de honor en su hospital, con placa y escultura. Y placas de amigos y benefactores del Hauerspital. Se le honró como creador del hospital, cofundador de la pediatría, gran investigador y médico.
- Premio Heubner. La Universidad Alpina de Innsbruck le concedió el doctorado honoris causa, fue miembro de la Leopoldina, miembro de número de la Academia Bávara de Ciencias y Humanidades, presidente honorario de la Sociedad Alemana de Estudios de la Infancia, de la Sociedad de Pediatría y miembro honorario de numerosas sociedades médicas.
- Actualmente hay un Premio anual "Meinhard von Pfaundler" de la "Fundación Salud Infantil" (*Stiftung Kindergesundheit*), que desde 2016 conmemora su figura. Se premia a

científicos que hayan hecho avanzar significativamente la prevención de la infancia y adolescencia en Alemania. Esta fundación con sede en Munich se creó en 1997 por el Dr. Berthold Koletzko. Disponible más información en: <https://www.kindergesundheit.de>

Existía otro epónimo con el nombre de la "Reacción de Pfaundler" que detectaba la presencia de una aglutinación de un suero con la bacteria tifoidea.

Primeras publicaciones en español sobre la enfermedad de Hurler

En España podemos encontrar estudios sobre la enfermedad en 1955: M Suárez en la *Rev Esp Pediatr*. 1955; 11 (61): 15-34. Anterior, en español, es: Hurtado F, Expósito L, de Feria A. Enfermedad de Hurler. Dos observaciones en dos hermanos. *Rev Cubana Pediatr*. 1949; 21 (11): 633-59.

Síndrome de Hurler-Scheie.

Es la forma de gravedad intermedia de MPS 1. Tienen inteligencia normal o casi normal, pero presentan grados variables de discapacidad física (¹).

Etiología: mutaciones en el gen *IDUA* (4p16.3) que provocan un déficit parcial del enzima alfa-L-iduronidasa y un acúmulo en los lisosomas de dermatán sulfato (DS) y de heparán sulfato (HS).

El diagnóstico temprano es difícil ya que los primeros signos clínicos no son específicos, pero es crucial para iniciar un tratamiento a tiempo.

El trasplante de progenitores hemopoyéticos o de sangre del cordón umbilical se ha realizado con éxito, y puede preservar la neurocognición. La terapia enzimática sustitutiva obtuvo en 2003 la autorización de comercialización como medicamento huérfano. A través de perfusiones semanales, se obtiene una mejora de la función pulmonar y de la movilidad articular. La terapia enzimática sustitutiva (TES) debe iniciarse en el momento del diagnóstico y puede ser beneficiosa en pacientes que esperan un trasplante de células madre hematopoyéticas. Un tratamiento temprano ralentiza la progresión de la enfermedad.

Harold Glendon Scheie (24 de marzo de 1909 - 5 de marzo de 1990)

Médico oftalmólogo y profesor.

Nacido en Dakota del Sur, EE.UU.

Hizo sus estudios de la escuela primaria y secundaria en Minnesota. En 1931 estudió medicina en la Universidad de Minnesota en Minneapolis. En 1935 fue a Philadelphia para especializarse en Oftalmología. Durante la II Guerra Mundial estuvo predominantemente en Birmania. Después de la guerra volvió a Pensilvania. Se casó en 1951. Tuvo dos hijos.

Miembro de la *American Ophthalmological Society* in 1948. Su tesis fue de tifus de las malezas de pacientes vistos en Birmania.

Describió una forma de MPS en 1962, con otros autores y otra investigación, con dermatólogos. McKusic clasificó las MPS en 1972.

Sus áreas de interés fueron varias, glaucoma y cirugía intraocular. Tiene más de 200 libros de varios temas, y artículos científicos. También desarrolló una técnica de tratamiento de las cataratas congénitas.

En 1960 fue nombrado profesor de Oftalmología en la Universidad de Pennsylvania. Fue catedrático y jefe del Departamento (¹⁴).

Serendipia en mucopolisacari-dosis.

La doctora Neufeld E.F. relata una serendipia muy interesante en el estudio enzimático de las MPS (^{15,16}). Refiere:

“He recorrido el camino desde los estudios sobre el recambio de mucopolisacáridos en células cultivadas hasta el desarrollo de terapias para pacientes. El experimento clave comenzó como un accidente, es decir, la mezcla de células de diferentes genotipos, lo que dio lugar a la corrección de su defecto bioquímico”.

“Una mañana Joe salió de la sala de cultivo anunciando que nada había salido

bien y que había mezclado accidentalmente algunas células Hurler con células Hunter al colocarlas en placas. Pero como habíamos hablado de mezclar células, guardó la placa con las células mezcladas.

Sorprendentemente, ese experimento totalmente imprevisto mostró cierta normalización en el cultivo mezclado. A continuación, Joe hizo mezclas deliberadamente, utilizando células de diferentes genotipos (Hurler y Hunter, Hurler y normal, Hunter y normal) en proporciones iguales; las mezclas tenían un metabolismo de mucopolisacáridos completamente normal... Las implicaciones de este experimento fortuito eran tan obvias como desafiantes: Si se podía corregir el metabolismo de los mucopolisacáridos en células cultivadas, se podría corregir el metabolismo de los mucopolisacáridos en un paciente”

Este experimento fortuito condujo a la identificación de las deficiencias enzimáticas de los síndromes de Hurler y Hunter, a la comprensión de la bioquímica de las enzimas lisosomales en general y a la biología celular de la endocitosis mediada por receptores y la orientación a los lisosomas. Esto allanó el camino para el desarrollo de la terapia de sustitución enzimática con enzimas recombinantes (^{15,16}).



Figura 6. **Harold Glendon Scheie.** Referencia (¹⁴).

Epílogo

Se ha avanzado mucho en el diagnóstico y el tratamiento de la mucopolisacaridosis 1 o enfermedad de Hurler desde su primera descripción clínica. La participación de todos los y las protagonistas ha sido fundamental, con su metódica y a veces también con serendipia.

Gertrud Hurler debe ser recordada por su investigación en MPS durante su formación en la clínica de Pfaundler; por ser mujer pionera en Pediatría, por su compromiso con la atención pediátrica tanto en su consulta privada, al participar en actividades benéficas locales como el orfanato, como en colaborar en crear un servicio maternal postnatal. El apellido era, además, el de su marido. Actualmente, como con Marie Curie o Skłodowska-Curie, se podría usar su nombre Zach-Hurler.

Pfaundler fue un profesor de pediatría alemán, que tras la descripción inicial no aportó posteriores estudios sobre mucopolisacaridosis (tampoco Hurler). Fue pionero en el desarrollo de la pediatría centroeuropea de principios del siglo XX. Su nombre no se ha mantenido asociado al epónimo de Hurler, probablemente por economía del lenguaje. Merece ser recordado por su dedicación a la pediatría social en tiempos de guerras y del nazismo en Alemania.

Scheie fue un oftalmólogo estadounidense que supo ver de forma integradora la patología ocular y la dermatológica de pacientes con mucopolisacaridosis.

La denominación “gargoilismo” para describir la “enfermedad” por su similitud física con una “gárgola”, utilizada durante parte del siglo XX, afortunadamente ya está en desuso. Era una manifestación de la descripción clínica con términos “literarios”, pero que se pueden entender como despectivos, y en cualquier caso reflejaban la desconexión entre la parte de la medicina en la historia y las vivencias del paciente y su familia respecto de la enfermedad. El estudio de la historia nos aporta humanismo.

Bibliografía

1. Síndrome de Hurler. Orphantet. Disponi-

ble en: <https://www.orpha.net/consor>

2. Kubaski F, Oliveira Poswar F, Michelin-Tirelli K et al. Mucopolysaccharidosis Type I. *Diagnostics*. 2020; 10, 161; doi:10.3390/diagnostics10030161
3. De Ponti G, Donsante S, Frigeni M, Pievani A, Corsi A, Bernardo ME et al. MPSI manifestations and treatment outcome: skeletal focus. *Int J Mol Sci*. 2022, 23, 11168.
4. 4.- Rossini L, Durante C, Marzollo , Biffi A. New Indications for Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy in Lysosomal Storage Disorders. *Front Oncol*. 2022; 12:885639
5. Bay L, Amartino H, Antacle A, Arberas C, et al. Nuevas recomendaciones para el cuidado de los pacientes con mucopolisacaridosis tipo I. *Arch Argent Pediatr* 2021;119 (2): e121-e128.
6. Stuart-Smith J, Cadogan M. Gertrud Hurler. *Medical eponym dictionary*. On line. Dec-9. 2021. Disponible en: <https://litfl.com/gertrud-hurler/>
7. Hurler G. *Über einen Typ multipler Abar-tungen, vorwiegend am Skelettsystem*. *Zeitschrift für Kinderheilkunde*, Berlin, 1919, 24: 220-234.
8. Henderson JL, Ellis WB. Gargoylism. A review of the principal features with a report of five cases. *Arch D Child*. 1940; 15: 201-14.
9. Pfaundler M. *Demonstrationen über einen Typus kindlicher Dysostose*. *Jahrbuch für Kinderheilkunde und physische Erziehung*, Berlin, 1920, 92: 420.
10. Hunter CA. *A rare disease in two brothers*. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, London, 1917; vol 10, Section Dis. Children, 104-116.
11. Polaczek P. Centenary of the death of Józef Brudziński: on his contribution to early Bacteriology. *Dev Period Med*. 2017; XXI; 3: 293-96.
12. Wiskott A. In memoriam Meinhard von Pfaundler. *Zeitschrift Kinderheilkunde*. 1966; 96: 97-105.
13. Schulte FJ, Michaelis R, Nolte R. Meinhard von Pfaundler and the History of Small-for-dates Infants. *Develop. Med. Letters to the Editor*. *Child Neurol*. 1967, 9,511-513
14. 14.- Albert DM. Harold Glendon Scheie, MD. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1990; 88:

16-8.

15. 15.- Fratantoni JC, Hall CW, Neufeld EF. Hurler and Hunter Syndromes: mutual correction of the defect in cultured fibroblasts. *Science*. 1968; 162: 570-572.
16. 16.- Neufeld EF. From serendipity to Therapy. *Annu Rev Biochem*. 2011; 80: 1-15.



Nimenrix[®]
Vacuna antimeningocócica conjugada con toxoide tetánico
frente a los serogrupos A, C, W e Y

INDICACIÓN MÁS AMPLIA

Única vacuna antimeningocócica
conjugada frente a los serogrupos ACWY
con **indicación desde las 6 semanas**¹⁻³



PERSISTENCIA DE ANTICUERPOS A 10 AÑOS

Única vacuna antimeningocócica conjugada frente a los serogrupos ACWY
que ha demostrado **datos de persistencia de anticuerpos después
de 10 años** tras la vacunación¹⁻³

El uso de esta vacuna debe realizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales (ver a continuación de la ficha técnica).^{1,4-6} Para más información, consulte la ficha técnica del producto.

REFERENCIAS: 1. Nimenrix[®] Ficha técnica (Pfizer). Disponible en: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=14695>. 2. Menveo[®] Ficha técnica (GSK Vaccines). Fecha de acceso: dic 2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/menveo-epar-product-information_en.pdf. 3. MenQuadfi[®] Ficha técnica (Sanofi Pasteur). Fecha de acceso: dic 2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/menquadfi-epar-product-information_en.pdf. 4. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Preguntas y respuestas sobre la vacunación frente a la meningitis. 2019. Fecha de acceso: dic 2021. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Preguntas_respuestas_Vacunacion_frente_meningitis.pdf. 5. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Recomendaciones de vacunación frente a la enfermedad meningocócica invasiva. 2019. Fecha de acceso: dic 2021. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomendaciones_Vacunacion_Meningococo.pdf. 6. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Información para el viajero. Enfermedad meningocócica. Fecha de acceso: dic 2021. Disponible en: http://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/sanidadExterior/docs/ENFERMEDAD_MENINGOCOCICA.pdf.



Las publicaciones de nuestros autores hace 30 años (1993). Actividades de la Sociedad

Víctor M. García Nieto

Director de Canarias Pediátrica

Se han recogido ocho artículos y dos *Cartas al Director* publicados en 1993 por pediatras canarios o por médicos no pediatras que desarrollaban su labor en las Islas y cuyos originales eran de tema pediátrico o incluían el estudio de muestras orgánicas recogidas en niños. Tres trabajos procedían de Gran Canaria y los restantes de Tenerife. Una *Carta al Director* fue publicada en una revista internacional (*J Pediatr*). Entre los trabajos nacionales, cinco aparecieron en tres revistas pediátricas (*Anales Españoles de Pediatría*, *Revista Española de Pediatría* y *Cirugía Pediátrica*). Los trabajos cuyos primeros autores no eran pediatras estaban firmados en diferentes Departamentos o Unidades Hospitalarias o Universitarias (Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de las Palmas de Gran Canaria, Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Materno Infantil de Las Palmas de Gran Canaria, Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria de Santa Cruz de Tenerife). En cada artículo se ha recogido la filiación que figura en PubMed.

Los trabajos fueron los siguientes:

- Chahin J, García Nieto V, Torres A, Gallego E, Muros M, León C, Quintero M, García Pérez J. Defecto parcial de acidificación en pacientes con litiasis renal, con capacidad intacta de descender el pH urinario. *Nefrología* 1993; 13:556-560
- Rodríguez Hernández AM, Mera Velasco F, García-Andrade ER. Pseudohipoparatiroidismo: un caso familiar. *An Med Interna* 1993; 10:25-26
- Martín Sánchez AM, Rodríguez Hernández J, Canut Blasco A, Dovigo Prieto C. Detección en heces de *Cryptosporidium* spp en población preescolar: comparación de cinco métodos de tinción. *Rev Clin Esp* 1993; 192:63-66
- Padilla Sánchez MC, Ferrer-Roca O, Doménech Martínez E. Papel de los iones de calcio y la temperatura sobre la actuación de surfactantes semisintéticos exógenos (estudio experimental). *An Esp Pediatr* 1993; 38:337-342
- Castro Conde JR, Doménech Martínez E, Lorenzo Pérez CR, Méndez Pérez A, Fuster Jorge P. Pronóstico de la asfixia perinatal en el recién nacido a término. *An Esp Pediatr* 1993; 38:323-329
- Quintana Herrera C, García Nieto VM, Duque

Fernández MR, Morales Fernández MC, Hernández Rodríguez MC, Torres Lana A. Síndrome de Coffin-Siris. Revisión de la literatura. *An Esp Pediatr* 1993; 39:53-57

- García Nieto V, Monge Zamorano M, Muros de Fuentes M, Quintero Quintero M, León López C, López Mendoza S, Trujillo Armas R, Doménech Martínez E. Los recién nacidos prematuros, ¿son más susceptibles a desarrollar litiasis renal a largo plazo? *Rev Esp Pediatr* 1993; 49:307-310
- Abad C, Martí M, Marrero L, Antúnez ML, Suárez P. Paraplejía tras la reparación quirúrgica de un ductus y una coartación de aorta en la edad pediátrica. *Cir Pediatr* 1993; 6:84-87
- Nieto VG, Chahin J, Monge M. Physiopathologic mechanism of hypercalciuria in renal glucosuria. *J Pediatr* 1993; 123:668-669 (*Carta al Director*)
- García Nieto VM. ¿Qué es y qué no es síndrome de Bartter? *Med Clin* 1994; 102:116-117 (*Carta al Director*)

XXII Reunión Anual Conjunta de la Sociedad Canaria de Pediatría

Se celebró en el *Hotel Sol La Palma* de Puerto Naos (isla de la Palma), en junio de 1993 (figura 1). Se celebraron dos Mesas de Trabajo. La primera versó sobre "Programa de salud de la infancia y adolescencia canaria". Los autores de las ponencias fueron Eduardo Doménech Flora Barroso, Ildefonso Rodríguez y José Calvo (Programa de despistaje neonatal de la prevención de la subnormalidad de origen metabólico en la comunidad autónoma Canaria durante el periodo 1988-1992), Antonio Machín (Análisis del programa de salud escolar), Raúl Trujillo Armas (Estudio pediátrico-social de una población de adolescentes de la comunidad canaria), Nicolás Torres Ramírez (Evaluación del programa de salud del niño canario en el momento actual) y Luis Ortigosa Castillo (Actualización del programa de vacunaciones en nuestra Comunidad).

El tema de la segunda Mesa de Trabajo fue "Seguimiento ambulatorio del niño afecto de enfermedad crónica". La Introducción estuvo al cuidado de José Calvo Rosales y José Ramón Calvo Fernández. Los ponentes y te-

mas tratados fueron Pedro Suárez Cabrera (Control ambulatorio del paciente portador de cardiopatía), José Manuel Rial Rodríguez (Tratamiento ambulatorio del niño diabético), Amado Zurita Molina (La enfermedad crónica digestiva en pediatría y M. Callén, A. Garmendia, J. Mintegui y Eduardo G. Pérez-Yarza (Asma en el niño).

Se dictaron, asimismo, tres conferencias a cargo de David Martín Hernández, Director de la División Biológica de *Smith Kline-Beecham* (Investigación y perspectivas de nuevas vacunas), Francisco Ruza Tarrío, Profesor titular de Pediatría, Departamento de Pediatría, Jefe del Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Infantil La Paz de Madrid (El pediatra ante el niño grave: cuándo y cómo realizar su traslado al hospital) y Angel Ballabriga Aguado, de la Unidad de Investigaciones Biomédicas y el Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebrón, Universidad Autónoma de Barcelona (El niño y su ambiente. Consecuencias para la enfermedad).

Premio Diego M. Guigou y Costa de Nutrición Infantil 1993

El trabajo premiado se titulaba "Estudio de los niveles de osteocalcina en la edad pediátrica en población sana, en la hipercalcia idiopática y en la insuficiencia renal crónica". Los

autores fueron Ricardo Cerrudo Hernández, Víctor García Nieto, Carmen Rosa Rodríguez Fernández-Oliva, Margarita Monge Zamorano y Cristóbal González Espinosa (figura 2).



Figura 1. Portada del programa de la XXII Reunión Anual Conjunta de la Sociedad Canaria de Pediatría (junio de 1993)



Figura 2. "En la fotografía aparecen el Dr. Zurita, Presidente de la Sociedad Canaria de Pediatría y el Dr. Suárez, Presidente de la Sección de Las Palmas de la citada Sociedad, junto a los Dres. Cerrudo, García Nieto, Rodríguez, Monge y González Espinosa, autores del trabajo premiado, acompañados por el Sr. Quesada de Nestlé"

Acto de apertura del nuevo Curso de la Sociedad Canaria de Pediatría de Santa Cruz de Tenerife

Margarita Monge Zamorano
Secretaria de Canarias Pediátrica

.....

El acto de apertura de la Sociedad Canaria de Pediatría de Santa Cruz de Tenerife se celebró el viernes 10 de noviembre de 2023, en el Real Casino de Santa Cruz de Tenerife.

Comenzó con unas palabras de bienvenida de la Presidenta, Dra. Macarena González Cruz, en las que expresó su reconocimiento a los fundadores de la Sociedad en su 62 aniversario y mostró el Acta Fundacional de la misma, documento cargado de significado histórico y sentimental para todos nosotros (figura 1).

En este recuerdo incluyó al Dr. Manuel Herrera Hernández, recientemente fallecido, que fue presidente de esta Sociedad (Sección de Las Palmas) durante los años 1983 a 1986 y fundador de la primera revista científica en 1967, el *Boletín de la Sociedad Canaria de Pediatría* que, se publicó de forma ininterrumpida hasta 1980, y que a partir de 1991 volvió a editarse con el nombre actual de *Canarias Pediátrica*.

A continuación, el Dr. Alejandro Cobo Hernández, en ausencia del Secretario de la Sociedad, dio lectura de la Memoria de actividades científicas durante el curso anterior 2022-2023 (figura 2).

Seguidamente, los Dres. Anselmo Hernández Hernández y Eduardo Valerio Hernández entregaron las *Becas 2023 "Dr. Eduardo Machado"*, para médicos residentes de pediatría de 4º año, a las Dras. Katarzyna Polak, Ana Eva Rodríguez Díaz, Inmaculada Vidal Gil, Guacimara Vera Ramos y Marian Paola Figueroa Herrera (figura 3).

El premio *Dr. Diego M. Guigou y Costa 2023* fue entregado a los Dres. Mercedes Murray Hurtado, Álvaro Martín Rivada y Rodrigo del Brío Castillo, del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Canarias por el trabajo titulado *"Influencia de la pandemia por covid-19 en la incidencia de trastornos de la conducta alimentaria"*.



Figura 1. Dra. Macarena González Cruz

La Beca Dr. José Pérez González 2023 fue entregada a los Dres. Sandra Rocamora Salort y Javier Fernández Sarabia, del Servicio de cardiología pediátrica del Hospital Universitario

de Canarias, que tienen previsto realizar el trabajo titulado *“Estudio prospectivo sobre la efectividad en la detección de arritmias, mediante registros electrocardiográficos con un*



Figura 2. Dra. Macarena González y Dr. Alejandro Cobo



Figura 3. Los Dres. Anselmo Hernández y Eduardo Valerio entregan una de las Becas Dr. Eduardo Machado

dispositivo de monitorización portátil en pacientes asintomáticos pediátricos”.

Entregaron el premio y la beca las Dras. Inés García de Pablo y Margarita Monge Zamorano (figuras 4 y 5)



Figura 4. La Dra. Mercedes Murray Hurtado recoge el *Premio Dr. Diego M. Guigou y Costa 202*. Fue entregado por las Dras. Inés García de Pablo y Margarita Monge Zamorano



Figura 5. La Dra. Sandra Rocamora Salort recoge la *Beca Dr. José Pérez González 2023*. Hacen entrega las Dras. Inés García de Pablo y Margarita Monge Zamorano

El nombramiento de Socio de Honor 2023 se otorgó al Dr. Luis Ortigosa del Castillo, anterior presidente de la Sociedad, que nos ofreció una amena charla exponiendo su larga

trayectoria profesional y humana (figura 6). Su presentación la hizo el Dr. José Ramón Alberto, discípulo y amigo, quien le dedicó unas cariñosas palabras (figura 7).



Figura 6. Las Dras. Macarena González Cruz y Yudith Mesa Fumero entregan al Dr. Luis Ortigosa del Castillo su nombramiento como Socio de Honor de la Sociedad



Figura 7. El Dr. José Ramón Alberto durante su intervención

La conferencia inaugural fue encomendada al Dr. Abian Montesdeoca Melián, que pronunció una charla amena, práctica y científica a la vez, en la que expuso los argumentos para vacunar a todos los niños de gripe. El título de su intervención fue: *“Importancia de la inmunización gripal en pediatría* (figura 8).

El acto terminó con el grupo musical *Alma*

trio que interpreto unas cuantas piezas bellísimas finalizando con el *Arrorró de Teobaldo Power*, como viene siendo tradición en nuestra Sociedad.

A continuación, se sirvió una cena en la biblioteca del Casino en la que los asistentes departieron animadamente hasta pasada la media noche.



Figura 8. El Dr. Abian Montesdeoca Melián durante su presentación



In memoriam. José Sánchez Artiles

A la memoria de nuestro querido amigo:



La afectividad y el cariño hacia nuestro querido colega y amigo, muy amigo, seguirán vivas en nuestros corazones. Solo buscamos la palabra que reafirme y adorne su reconocido merecimiento.

Considerándole, conjuntamente con otros colegas que, con su esfuerzo personal han conseguido lo que muchos de nosotros hoy agradecemos: Que han sabido favorecer, al optimizar una Pediatría más asequible a todos los profesionales, dentro de la plataforma creada previamente al efecto, que es la Sociedad Canaria de Pediatría (Sección Las Palmas) de la que fue su presidente 1979-83; abundando posteriormente como vocal extra-hospitalario de la misma, ser un firme y entusiasta impulsor de la creación de la actual SEPEXPAL. Su notable participación en ese empeño, motiva su nombramiento de presidente, en 1995, del IX congreso Nacional SE-

PEAP en Gran Canaria). Por su incansable labor en pos de nuestra Pediatría es nombrado Socio de honor de ambas sociedades desde el 2015.

Con estos objetivos alcanzados, hace que nos sintamos herederos de su legado y obligados a ser continuadores de esa tarea.

Natural de Ingenio (Gran Canaria), en el seno de una familia de maestros de la enseñanza. Cursa brillantemente estudios primarios y bachiller, y elige una profesión de futuro, pero con vocación, e inicia estudios universitarios de Licenciatura en Medicina y cirugía, con igual notoriedad, así como el título de Doctorado y la Especialidad de pediatría -puericultura en 1968 en la universidad de Granada, donde conociera a la que es su esposa, Antoñita, (como así la llamaba) madre de sus cuatro hijos. Desde 1970 hasta 2011, desempeñó su labor asistencial plenamente satisfactoria y con gran humanidad, de pediatra de cupo y Zona de la Seguridad Social.

Siempre atento a actualizar sus conocimientos, acudiendo a los aforos (simposios, congresos) de nuestra especialidad, donde hemos coincidido asiduamente, por citas obligadas de nuestras dos sociedades; motivo para además encontrarnos con otros colegas, compartiendo tertulias y momentos de asueto inolvidables y tremendamente enriquecedores, que nos permite continuar en la labor diaria « a golpe de fonendo» de la atención infantil, nuestro principal objetivo profesional, en la práctica diaria.

Amigo entrañable, durante toda nuestra actividad profesional con vivencias y experiencias compartidas y posteriormente, y que nos enorgullece, con vínculos personales y familiares que nos hace sentir en profundidad tan sensible pérdida.

P.D. Somos un grupo de compañeros que tengo el orgullo, en esta ocasión, de su voz participativa. Grupo cohesionado a propósito de la Junta directiva 1999-2003 (en el que era miembro), y que permanece interactivo con fuertes lazos de amistad y querencia entre sus miembros y sus familias. Por la condición de añejos en el calendario, una perdida grave nos embarga y nos desencadena emociones incontenibles dejando en nosotros profunda huella, como la que vivimos con nuestro querido amigo Pepe S.A.

Q.e.p.d.

Dr. Jesús Quintana

In memoriam. Manuel Herrera Hernández

Manuel Herrera, fallecido en Las Palmas de Gran Canaria a los 91 años de edad el pasado 26 de septiembre, fue un pediatra muy importante en el desarrollo de la Sociedad Canaria de Pediatría y de su revista, el *Boletín de la Sociedad Canaria de Pediatría*. Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Sevilla en 1957, consiguió la especialidad de Pediatría y Puericultura en 1962.

“El 21 de abril de 1961 tuvo lugar, en el Salón de Actos del Colegio de Médicos de Santa Cruz de Tenerife, la Asamblea General Extraordinaria en la que quedó constituida la Sociedad Canaria de Pediatría de ámbito regional. La Sección de Las Palmas de la Sociedad se creó algo más tarde que en Tenerife. El día 7 de septiembre de 1965 tuvo lugar una reunión en el Colegio Oficial de Médicos de Las Palmas “bajo la presidencia de Fernando Navarro Arocena y actuando de secretario Manuel Herrera Hernández, a la que

acudieron la mayoría de los pediatras que ejercían en Gran Canaria”. En la Junta General Ordinaria de la Sección de Las Palmas celebrada el 30 de diciembre de 1966, Manuel Herrera propuso la creación de un *Boletín* que recogiera las actividades científicas y fuera la expresión pública de la Sociedad Canaria de Pediatría. Fue encargado por los asistentes de su fundación y creación. El primer número vio la luz en 1967 y se publicó de forma ininterrumpida hasta 1980. A partir de 1991 volvió a editarse con el nombre de *Canarias Pediátrica*. En 1972 se convirtió en médico puericultor del Estado.

Fue presidente de la Sociedad Canaria de Pediatría (Sección de Las Palmas) durante los años 1983 a 1986. En 1984, fue reconocido como miembro de honor de la Asociación Española de Pediatría. En 1997 fue coeditor del libro *Pediatría canaria. Progresos y perspectivas* (1997). Para esta obra escribió los capítulos *Retazos de la historia de la medicina Infantil de Gran Canaria, Sociedad Canaria de Pediatría (Sección de Las Palmas)* y *Epidemiología de las enfermedades inmuno-alérgicas*. Fue académico numerario de la Real Academia de Medicina de Santa Cruz de Tenerife. Experto en la obra de Pérez Galdós escribió las siguientes obras sobre Don Benito: *Galdós y Unamuno, Consideraciones sobre la ceguera de Galdós o La medicina y los médicos en Galdós*.

Para la revista *Canarias Pediátrica* escribió en los últimos años los siguientes artículos:

- Natalidad en Canarias comparada con la de hace 30 años. *Can Pediatr* 2010; 34 (3):143-151
- Reconocimiento al Dr. Pedro Rodríguez Trujillo. *Can Pediatr* 2013; 37 (1):36-41
- Crónica del XI Congreso Nacional de Pediatría en Canarias. *Can Pediatr* 2014; 38 (3):111-118
- La Sociedad Canaria de Pediatría (Sección de Las Palmas) hace 50 años. *Can Pediatr* 2016; 40 (1):11-18
- Historia del «Boletín de la Sociedad Canaria de Pediatría». *Can Pediatr* 2017; 41(1):10-16

Víctor M. García Nieto

In memoriam. José Pérez González



Ha muerto Pepe Pérez, maestro y amigo, del que más aprendí de mi profesión y al que debo mucho de lo que he conseguido en esta vida, por lo que me siento profundamente conmovido y triste. Fue un profesional brillante, como pocos he conocido, y una gran persona, buena, seria, sencilla, honrada, trabajadora, modesta e íntegra. Una persona a la que admiré y le quise como a uno más de mi familia, sintiéndome correspondido por él.

Pepe, nació en Puntagorda, en La Palma, en mayo del 36, era el menor de los cuatro hijos de María y Ernesto, y en el mismo año que nació murió su padre sin conocerle, víctima de la Guerra Civil. Su madre, toda una heroína, con su trabajo y coraje saca adelante a sus hijos dándoles carrera universitaria en época dura de postguerra, terminando todos como docentes, catedráticos destacados en diferentes ramas.

Pepe Nakens vive su infancia en Puntagorda para mudarse a los 9 años a S/C de La Palma donde hace el bachillerato en el Instituto y posteriormente se trasladan a La Laguna para los estudios universitarios de los chicos. Él decide hacer Medicina y lo hace en Granada, donde con muchas penurias termina la carrera en 1961 con Sobresaliente en el Grado de Licenciatura, conociendo también a la que sería su futura esposa para toda su vida, Marta. También hace buenos amigos con los que mitigar fatigas, amigos hasta la muerte, como fueron Pepe Santos, Félix y Hugo Galera, Manolo Bueno, Antonio M. Valverde, entre otros. Se especializa en Pediatría y

siente una gran atracción por la docencia, dando sus primeros pasos en la Cátedra del Prof. Galdós, tanto en Granada como en Pamplona.

Desencantado de estas primeras experiencias decide regresar a su tierra donde abre una consulta privada en La Laguna con gran éxito, hasta que en 1971 abre sus puertas el Hospital Universitario volviendo a despertar su vocación docente y esta vez para siempre, pues de la mano de su compañero Manuel Bueno, entonces profesor de Pediatría en la Facultad de Medicina de La Laguna, se presenta oposición tras oposición ascendiendo hasta llegar a obtener la Cátedra de Pediatría de la Facultad de Medicina de Zaragoza, con el deseo y la esperanza de trasladarse a la de La Laguna, traslado que por malas pasadas que da la vida no ocurrió, desarrollando toda su brillante vida docente y asistencial en Zaragoza hasta su jubilación en el año 2007.

Pepe llegó a labrarse un nombre prestigioso en la pediatría española y sus opiniones fueron muy respetadas allá donde las diera. Llegó a conseguir un currículo excepcional que no podríamos resumir aquí, con Premio Extraordinario en el Doctorado, Médico Puericultor del Estado, Profesor Adjunto Numerario, luego Profesor Agregado de Pediatría, para terminar siendo Catedrático de Pediatría de la Facultad de Medicina de Zaragoza desde 1986, participó como ponente y moderador en congresos, simposios y reuniones en ámbitos nacionales e internacionales, se especializó en la rama de la Neonatología con una línea de investigación y una actividad científica en la misma que incluye más de 200 publicaciones en revistas nacionales e internacionales de alto nivel así como participando en monografías y libros de textos de Pediatría, ganó varios premios y distinciones y figuró en tribunales y sociedades varios y diferentes, llegando incluso a dirigir varias tesis doctorales después de haberse jubilado. Por su relación con Canarias destacó el haber ganado la Medalla Dr. Diego Guigou y Costa de la SCP y el haberse creado en dicha Sociedad el Premio de Investigación Pediátrica que lleva su propio nombre y que se concede cada año para fomentar, entre los pediatras de la provincia de Santa Cruz de Tenerife, la realización de proyectos de investigación de temas de ámbito pediátrico.

Su jubilación coincide con una larga y mortal enfermedad de su mujer que le deja viviendo en soledad unos años en Zaragoza, hasta que decide venirse a sus Islas Canarias para vivir sus últimos años con sus hijas, entre Tenerife y Fuerteventura donde viven, rodeado de mucho cariño y un montón de nietos y bisnietos.

La muerte le sorprende repentinamente, a los 87 años, en Fuerteventura, produciéndonos un dolor inmenso a quienes lo queríamos de verdad y que siempre le tendremos presente en nuestros corazones y en nuestra memoria.

Mi gratitud, amor y respeto, querido Pepe. DEP.

Arturo Méndez Pérez

Errata

En la revista Canarias Pediátrica 47-2, en la página 160 quinto párrafo **pone**:

“Tanto el sistema integrado Medtronic 780G como el de Tandem t: slimX2 pueden utilizarse en modo manual (en parada predictiva de hipoglucemia) en aquellos pacientes que no puedan utilizar por edad o dosis de insulina diaria total”

Y debe poner:

“En caso de que cualquiera de los sistemas sufriera pérdidas de conexión con el sistema de monitorización continua de glucosa o con la propia bomba, todos los sistemas funcionan en su versión “manual” /parada predictiva de hipoglucemia con sus ratios configuradas, así como sus basales horarias programadas”



Normas de publicación

CANARIAS PEDIÁTRICA es el órgano de expresión fundamental de las Sociedades Canarias de Pediatría. Por ello, además de difundir las actividades de las Sociedades, pretende ser portavoz de la inquietud científica y de la problemática sanitaria pediátrica a nivel de la Comunidad Autónoma Canaria

Presentación y estructura de los trabajos

Preparación del manuscrito

El texto de los artículos observacionales y experimentales se estructurará habitualmente en las siguientes secciones: Introducción, Métodos, Resultado y Discusión.

En artículos extensos resulta conveniente la utilización de subapartados para mayor claridad del contenido.

Otro tipo de artículos, con casos clínicos, revisiones y editoriales pueden precisar una estructura distinta, que dependerán del contenido.

Para artículos originales se recomienda que la extensión de texto no supere las 3.000 palabras y el número de citas bibliográficas no sea superior a 40. Se admitirán un máximo de 8 figuras y/o tablas. Es recomendable que el número de firmantes no sea superior a seis.

Para notas clínicas se recomienda que la extensión máxima del texto sea de 1.500 palabras y el número de citas bibliográficas no sea superior a 20. Se admitirán un máximo de 4 figuras y/o tablas. Es recomendable que el número de firmantes no sea superior a cinco.

Página Titular

En la Página Titular deberá figurar la siguiente información:

- Título del artículo. Deberá ser lo más explícito y conciso posible, pero incluyendo en el mismo toda la información que maximice la sensibilidad y especificidad en su recuperación a través de búsqueda electrónica.
- Nombres de los autores y sus filiaciones institucionales.
- Nombre del departamento/s o institución/es y centros de trabajo y dirección de los mismos.
- Declaración de descargo de responsabilidad, si las hubiera.
- Nombre, dirección postal, teléfono, fax y dirección de correo electrónico del autor responsable de la correspondencia.
- Fuentes de financiación en forma de becas, equipos, medicamentos, etc.
- Recuento de palabras (excluyendo resumen, agradecimientos, leyendas de figuras y tablas).

- Fecha de envío.

Resumen y palabras clave

El resumen es la única parte del manuscrito incluida en la mayoría de las bases de datos electrónicas y de él se obtiene la información básica del estudio en los índices bibliográficos. Los autores se asegurarán de recoger en él, de la forma más exacta posible, toda la información del artículo. Los trabajos originales incorporarán resumen estructurado con extensión aproximada de 250 palabras y los siguientes apartados: Introducción y Objetivos, Material o Pacientes y Métodos, Resultados y Conclusiones. Para el resto de las secciones se adjuntará un resumen de 150-200 palabras aproximadamente.

Los autores incluirán de 3 a 10 palabras clave, ordenadas alfabéticamente, al final de la página en que figure el resumen. Se utilizarán para este fin términos que coincidan con descriptores listados en el Medical Subject Headings del Index Medicus. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/meshbrowser.cgi>. De no existir todavía descriptores MeSH adecuados se podrá utilizar directamente los nuevos términos.

Título, resumen y palabras clave en inglés.

Deberá incluirse una correcta traducción al inglés del título, resumen y palabras clave.

Texto

1. Introducción

Se describirá de forma resumida el propósito del artículo y la justificación del estudio, enumerándose los objetivos específicos (principal y secundarios) o hipótesis a evaluar. Únicamente se citarán las referencias bibliográficas estrictamente necesarias sin incluir datos o conclusiones del trabajo.

2. Material y métodos

Incluirá sólo la información disponible en el momento de diseñar el protocolo de estudio. La información obtenida durante el estudio será expuesta en la sección de Resultados.

Selección y descripción de los participantes:

Se describirán con claridad los procesos de selección de los sujetos de observación o experimentales (personas o animales, incluyendo los controles), los criterios de inclusión y exclusión de los mismos y su población de origen. Se recogerá en éste apartado la declaración de obtención de consentimiento informado por los padres y aprobación del estudio por los Comités de Investigación y/o Ética correspondientes.

Información técnica:

Se identificarán los métodos, aparatos (con nombre y dirección del fabricante) y procedimientos de forma suficientemente detallada como permitir la reproducción de los resultados por otros investigadores. La descripción de fármacos y sustancias químicas utilizadas se realizará de forma minuciosa, incluyendo nombres genéricos, dosis y vías de administración. En trabajos de revisión se

incluirá una sección en la que se expongan los métodos utilizados para localizar, seleccionar, extraer y sintetizar los datos.

Análisis estadístico:

Descripción detallada del método estadístico que permita la evaluación de los datos originales por un lector experto. Se especificará el programa informático utilizado, defendiendo los términos estadísticos, abreviaturas y símbolos.

Siempre que sea posible se cuantificarán y presentarán los resultados con índices estadísticos apropiados de precisión o de incertidumbre (tales como los intervalos de confianza), enviando la utilización aislada de pruebas estadísticas de hipótesis, como valores p que no proporcionan información de interés sobre la magnitud del efecto.

3. Resultados

Se presentarán los resultados mediante texto, tablas y gráficos, siguiendo una secuencia lógica, en la que los resultados más destacados del estudio aparecerán en primer lugar. No se repetirán en el texto todos los datos de las tablas e ilustraciones, enfatizándose o resumiéndose sólo las observaciones más importantes.

4. Discusión

Deberán destacarse los aspectos novedosos e importantes del estudio y las conclusiones y aplicaciones prácticas que se derivan. Se abordarán las limitaciones metodológicas que pudieran limitar su validez. Se compararán las observaciones realizadas con las descritas en la literatura. Podrán proponerse nuevas hipótesis cuando esté justificado.

5. Bibliografía

Las referencias bibliográficas se numerarán de forma consecutiva, siguiendo el orden de aparición en el texto. Aparecerán en supraíndice y sin parentesis. Las referencias en texto, tablas y leyendas se identificarán mediante números arábigos entre paréntesis. Siempre que sea posible se deben incluir las referencias a los trabajos originales, evitando también la utilización de los resúmenes como referencias bibliográficas. Se citarán todos los autores hasta un número de seis, añadiendo "et al" tras ellos, en caso de superar dicho número.

Los nombres de las revistas se abreviarán de acuerdo al estilo utilizado en el Index Medicus (disponible en www.nlm.nih.gov) El formato de los diferentes tipos de citas bibliográficas puede consultarse en www.nlm.nih.gov/bsduniform_requirements.html.

Ejemplos:

- Artículo de revista
Shusterman N, Strom BL, Murria TG, Morrison G., West SL, Maislin G. Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure. Clinical epidemiologic study. Am J Med 1987; 83:65-71.
- Autor corporativo
Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertensión, insulina, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. Hypertension 2002; 40:679-686.

- ... • Capítulo de libro
 Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw 2002, pp. 93 – 113.

Tablas

Cada tabla deberá ser impresa a doble espacio, en un hoja independiente. Será comprensible por sí misma, sin necesidad de leer el texto del artículo. Se numerarán mediante números arábigos por orden de aparición en el texto, acompañándose de un breve título explicativo. Se evitarán las líneas interiores horizontales o verticales. Cada columna deberá contener un encabezamiento. Las siglas y abreviaturas se explicarán en las notas a pie de tabla. Se identificarán adecuadamente las medidas estadísticas. Cada tabla aparecerá convenientemente referida en el texto.

Figuras

Las gráficas, dibujos o fotografías, se numerarán mediante números arábigos de manera correlativa y conjunta como figuras, por orden de aparición en el texto. Deben entregarse en papel o en copia fotográfica nítida en blanco y negro, recomendándose un tamaño de 127 x 173 mm. En el dorso de la figura deberá adherirse una etiqueta en la que figuren: número de la figura, nombre del primer autor y orientación de la misma (mediante una flecha, por ejemplo). Las figuras se entregarán en un sobre, sin montar. Se admitirán también imágenes en ficheros electrónicos que permitan su reproducción el alta calidad (JPEG o GIF).

Eventualmente es posible la reproducción de fotografías o dibujos en color, siempre que sea aceptado por el Equipo de Dirección y Redacción y exista acuerdo previo económico de los autores con la Editorial.

Cuando se utilicen fotografías de pacientes, éstos no deben ser identificables y, si lo son, deben acompañarse las mismas de un permiso escrito de los padres que autorice su reproducción.

Leyendas de las ilustraciones

Las figuras se acompañarán del correspondiente pie, escrito a doble espacio en hoja incorporada al texto. Cuando se utilicen símbolos, flechas, números o letras para referirse a ciertas partes de la ilustración, se identificará su significado en la leyenda.

Responsabilidades éticas

El crédito de autoría en la realización de publicaciones biomédicas deberá fundamentarse en el cumplimiento conjunto de los siguientes requisitos:

1. Sustancial contribución a la concepción y diseño, obtención de datos o análisis e interpretación de los mismos.
2. Redacción del manuscrito o revisión crítica con aportaciones intelectuales.
3. Aprobación de la versión finalmente publicada. La obtención de financiación, recogida de datos o supervisión general del equipo de investigación, por sí solas, no justifican la autoría.

El contenido de la publicación deberá ser completamente original y no haber sido enviado previamente a otra revista. Ello no impide que puedan remitirse manuscritos rechazados por otra revista, trabajos presentados como resumen o póster en reuniones científicas o publicados en libros de actas de congresos.

Los autores son responsables de obtener, mediante solicitud al autor y a la editorial, los permisos de reproducción de gráficos, tablas, figuras, o cualquier otro material previamente publicado.

Los estudios experimentales deberán cumplir los requisitos éticos de los correspondientes comités (institucionales y nacionales) de evaluación de la experimentación con seres humanos y de la Declaración de Helsinki en su versión revisada del año 2000.

Envío de Originales

Los trabajos originales podrán remitirse, por correo electrónico a cualquiera de las siguientes direcciones:

vgarcianieto@gmail.com
 mongemargarita@gmail.com
 mgresa@ono.com

El manuscrito se acompañará de una carta de presentación, firmada por todos los autores del trabajo, que incluirá:

- Declaración de que todos los autores han leído y aprobado el manuscrito, cumplen los requisitos de autoría y garantizan la honestidad de su contenido.
- Información acerca de la publicación previa o duplicada o el envío de cualquier parte del trabajo a otras revistas (sólo en caso de publicación redundante)
- Declaración de posibles relaciones económicas o de otro tipo que pudiera ser motivo de conflicto de interés.
- Cesión de los derechos de publicación a la revista Canarias Pediátrica.

El Consejo Editor acusará recibo de los trabajos enviados a la Revista e informará acerca de su aceptación o rechazo razonado de los mismos.

Las Normas de Publicación de Canarias Pediátrica están basadas en los requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (www.icmje.org) La traducción, no oficial, al castellano ha sido publicada en Rev Esp Cardiol 2004; 57: 538-556.

Las opiniones expresadas en los artículos publicados son las de los autores, y no necesariamente compartidas por el Consejo Editor la revista, ni solidarias con la opinión de las Sociedades Canarias de Pediatría.

Los trabajos aceptados por Canarias Pediátrica quedan como propiedad permanente de la misma, no estando permitida su reproducción parcial o total sin su autorización.

Feliz Año Nuevo
2024

